

Rec'd PCT/PTO

20 SEP 2004

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2003 年 9 月 25 日 (25.09.2003)

PCT

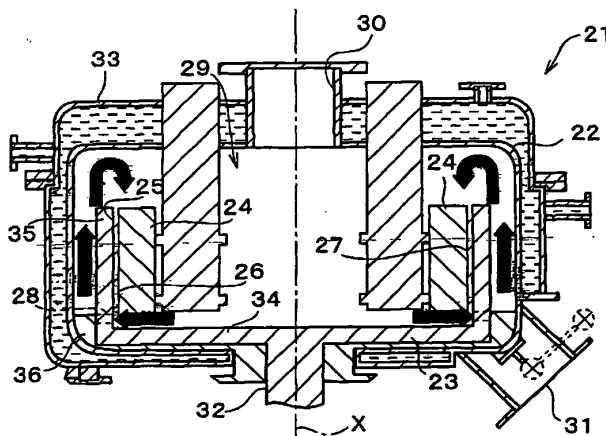
(10) 国際公開番号
WO 03/077886 A1

- (51) 国際特許分類⁷: A61K 9/14, 47/38, 47/02, 47/34 (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): ホソカワミクロン株式会社 (HOSOKAWA MICRON CORPORATION) [JP/JP]; 〒541-0048 大阪府 大阪市 中央区瓦町2丁目5番14号 Osaka (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP02/09377
- (22) 国際出願日: 2002 年 9 月 12 日 (12.09.2002) (72) 発明者; および
- (25) 国際出願の言語: 日本語 (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 川島 嘉明 (KAWASHIMA, Yoshiaki) [JP/JP]; 〒502-0858 岐阜県 岐阜市 下土居 185 Gifu (JP). 細川 益男 (HOSOKAWA, Masuo) [JP/JP]; 〒560-0013 大阪府 豊中市 上野東 3 丁目 11-3 Osaka (JP). 竹内 洋文 (TAKEUCHI, Hirofumi) [JP/JP]; 〒502-0006 岐阜県 岐阜市 栗野西 7-9 1 Gifu (JP). 山本 浩充 (YAMAMOTO, Hiromichi) [JP/JP]; 〒502-0814 岐阜県 岐阜市 福光西 1-9-17 Gifu (JP). 岩戸 勝
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2002-79400 2002 年 3 月 20 日 (20.03.2002) JP
特願2002-79424 2002 年 3 月 20 日 (20.03.2002) JP

[続葉有]

(54) Title: METHOD OF MANUFACTURING CHEMICAL-CONTAINING COMPOSITE PARTICLES

(54) 発明の名称: 薬物含有複合粒子の製造方法



(57) Abstract: A method of manufacturing chemical-containing composite particles, comprising the steps of applying strong compressive force and shearing force to a mixture formed of two or more types of powder materials containing chemical powder when the mixture is passed through a clearance between the pressing part (26) of a press head (24) and the support surface (25) of a tubular rotating body (23) to combine the chemical powder with the other powder materials, for example, comprising the steps of pulverizing at least one of the chemical and living body compatible polymer into nano particles of less than 1000 nm in average grain size and combining the particles with the other by using a dry mechanical particle combination method to form polymer nano composite particles, whereby composite particles containing the chemical in stable state can be manufactured in a short time and the easiness of handling can be remarkably improved without impairing the advantages of the nano particles, for example, the composite particles can be suitably applied to DDS such as transpulmonary powder preparation.

(57) 要約: プレスヘッド (24) の押圧部 (26) と筒状回転体 (23) の受け面 (25) との間を通過させる際に、薬物粉末を含む 2 種以上の粉末原料よりなる混合物に強力な圧縮力および剪断力を加え、薬物粉末を他の粉末原料と複合化する。例えば、薬物および生体適合性高分子の少なくとも一方を、平均粒径が 1000 nm 未満のナノ粒子化し、乾式機械的

[続葉有]

WO 03/077886 A1



- (IWATO, Masaru) [JP/JP]; 〒601-1371 京都府 京都市 伏見区醍醐上ノ山町2-1-3-B3-103 Kyoto (JP).
須原 一樹(SUHARA, Kazuki) [JP/JP]; 〒600-8436 京都府 京都市 下京区室町通松原下元両替町2-4-3 Kyoto (JP). 横山 豊和(YOKOYAMA, Toyokazu) [JP/JP]; 〒613-0034 京都府 久世郡 久御山町佐山北代2-2-9 Kyoto (JP). 辻本 広行(TSUJIMOTO, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒573-1127 大阪府 枚方市 上島町4-8-118 Osaka (JP). 近藤 光(KONDO, Akira) [JP/JP]; 〒573-1105 大阪府 枚方市 南楠葉2丁目7-16-13 Osaka (JP). 吉富 恒弘(YOSHITOMI, Tsunehiro) [JP/JP]; 〒569-0823 大阪府 高槻市 芝生町1丁目67-13 Osaka (JP). 井上 義之(INOUE, Yoshiyuki) [JP/JP]; 〒601-8173 京都府 京都市 南区上鳥羽八王神町67-3 Kyoto (JP). 永徳 久登(EITOKU, Hisato) [JP/JP]; 〒573-1107 大阪府 枚方市 楠葉中町66-12 Osaka (JP). 木下 直俊(KINOSHITA, Naotoshi) [JP/JP]; 〒612-8112 京都府 京都市 伏見区向島本丸町65-606 Kyoto (JP).
- (74) 代理人: 原 謙三(HARA, Kenzo); 〒530-0041 大阪府 大阪市 北区天神橋2丁目北2番6号 大和南森町ビル 原謙三国際特許事務所 Osaka (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

粒子複合法を用いて複合化させることにより高分子ナノコンポジット粒子を形成する。これによって、薬物を安定な状態で含有する複合粒子を短時間で製造すること、およびナノ粒子の利点を損なわずに取扱性を非常に向上させることが可能となり、例えば、粉末経肺製剤等のDDSに好適に応用することができる。

明 細 書

薬物含有複合粒子の製造方法

技術分野

本発明は、粉体原料の表面特性を改質し、薬物を含有する複合粒子を高機能化するために有効な薬物含有複合粒子の製造方法に関する。

背景技術

医薬品製剤には、例えば、製造時における取り扱い易さ（ハンドリング性）、苦みのマスキング、溶解性の制御、DDS（Drug Delivery System）特性などの多様な特性が要求されるため、従来より、必要な性質を付与するために、複数の原料を複合化することが行われている。複数の原料が複合化されたものとしては、例えば、賦型剤と薬物とが複合化されたもの、薬物の表面が滑沢剤やコート剤により覆われたもの等が挙げられる。ここで、上記賦型剤は薬物の取り扱い性を向上させて、所望の形態に製剤化することを容易にする役割を担い、滑沢剤は薬物の表面を滑らかでつやのある状態にする役割を担い、コート剤は、薬物の表面を覆うことにより、例えば、薬物の苦みをマスキングする役割を担うものである。

複合化の方法としては、たとえば、特開2000-128774号公報に、溶媒を保持する性質を有する賦形剤粉末と薬物粉末との混合物に結合剤の溶液を投入し、高速転動造粒することにより球形微粒子を製造する方法が開示されている。

しかし、上記公報に開示された複合化方法は、バインダーとして結合剤の溶液を用いる湿式の複合化方法である。このため、複合化後にバインダーを乾燥させる必要があり、また、複合化に用いられる装置内の温度を調整する必要もあり、さらに、湿式の複合化方法に用いられる装置は、一般的に装置規模が大きく、調整に長時間を要するという問題点がある。

また、医薬品の薬効成分は、液体に溶解すると固体状態よりも安定性が低下するため、湿式の複合化方法では、複合化処理中に薬効成分がバインダーに溶解して安定性が低下し、ひいては医薬品の保存安定性の低下につながるという問題点もある。

このため、安定性を確保することが特に重要な薬効成分を含む原料の複合化においては、複合化に要する時間が短く、薬効成分の安定性低下の問題も生じない複合化方法が望まれている。

本発明は、上記の問題点を解決するためになされたものであり、その目的は、例えば、粉体の表面特性を改質して、その取り扱い性を向上させるために有用な、薬物を含有する複合粒子の製造方法を提供することにある。

発明の開示

本発明の薬物含有複合粒子の製造方法は、上記の課題を解決するために、薬物粉末を含む２種以上の粉末原料よりなる混合物に圧縮力および剪断力を加えて複合化することを特徴としている。

上記の構成により、薬物粉末の安定性を損なうことなく、薬物粉末を含む２種以上の粉末原料を短時間で複合化することができるため、高い

操作性等の高機能が付与された薬物含有複合粒子を製造することが可能である。

従来は、薬物粉体を含む粉体原料の複合化においては、粒子を接着する働きを有するバインダーとして液体が用いられていた。このため、機械の調整やバインダー乾燥のために長時間を要し、また、複合化の際に薬物がバインダーに溶解することにより、薬物の安定性が低下するという問題があった。

これに対し、本発明は、薬物粉末を含む2種以上の粉末よりなる混合物に圧縮力および剪断力を加えて複合化する方法である。すなわち、圧縮力および剪断力を加えることによって、バインダーを用いることなく薬物粉末を他の粉末原料と複合化することができる。

これにより、複合化の際に装置内部の温度を予め調整しておく準備工程が不要であり、またバインダーの乾燥工程も必要がないため、従来のバインダーを用いた複合化に比して、短時間で複合化することができる。また、複合化の際に、薬物粉末がバインダーに溶解して安定性が低下することもなく、安定性の高い固体状態のままで複合化されることとなる。

また、従来のバインダーを用いる複合化方法では、液体に溶解することにより変質する原料を複合化することができなかったが、本発明の薬物含有複合粒子の製造方法は、バインダーを用いない方法である。このため、液体に溶解することにより変質する原料についても、その安定性を確保しつつ複合化することができる。すなわち、従来の方法に比して、複合化に用いる薬物粉末や、その他の原料の選択肢が増え、より多くの種類の薬物含有複合粒子を製造することが可能である。

したがって、薬物粉体の安定性を低下させることなく、短時間で、薬

物粉体を含む2種以上の粉体原料を複合化して薬物含有複合粒子を製造することができる。なお、本発明において、複合化とは、複数の異なる粉体原料に、圧縮力や剪断力、衝突力等の機械的エネルギーを加えて、特定の粉体原料の表面に他の原料を接合し、一体化することをいう。この機械的エネルギーによる複合化の方法によれば、粉体原料同士の化学反応が起こることなく、特定の粉体原料に他の粉体原料の機能が付加されることにより、高機能の複合化粒子を得ることができる。

また、上記混合物は賦型剤粉末を含むものであってもよい。これにより、上記薬物粉末と賦型剤粉末とを複合化することにより、例えば、製剤化する際の取り扱い性が良好な薬物含有複合粒子を得ることができる。

本発明の薬物含有複合粒子の製造方法においては、上記賦型剤粉末は、セルロース類とデンプン類とからなる群より選ばれるものであることが好ましい。

本発明の薬物含有複合粒子の製造方法においては、上記賦型剤粉末の平均粒径が、上記薬物粉末の平均粒径の1倍以上10000倍以下であることが好ましい。これにより、上記賦型剤粉末と上記薬物粉末との複合化をより確実に行うことができるため、例えば、複合化により表面が上記薬物粉末の均一な層により覆われた上記賦型剤粉末を得ることができる。

本発明の薬物含有複合粒子の製造方法においては、上記賦型剤粉末の平均粒径が、 $1\mu\text{m}$ 以上 $5000\mu\text{m}$ 以下であることが好ましい。

本発明の薬物含有複合粒子の製造方法においては、上記薬物粉末の平均粒径が、 $0.01\mu\text{m}$ 以上 $500\mu\text{m}$ 以下であることが好ましい。

本発明の薬物含有複合粒子の製造方法においては、上記薬物含有複合

粒子中の上記薬物粉末の含有率が、0.01重量%以上90重量%以下であることが好ましい。

本発明の薬物含有複合粒子の製造方法においては、上記薬物粉末が、解熱鎮痛剤または消炎剤であってもよい。

5 また、本発明にかかる薬物含有複合粒子の製造方法は、上記の課題を解決するために、薬物および生体適合性高分子を含む複合粒子の製造方法であって、上記薬物および生体適合性高分子の少なくとも一方を、平均粒径が1000nm未満のナノ粒子化するとともに、該ナノ粒子を含む混合物を、流動層乾燥造粒法または乾式機械的粒子複合法により複
10 合化させることで、高分子ナノコンポジット粒子を形成することを特徴としている。

 上記方法によれば、薬物のナノ粒子および生体適合性高分子のナノ粒子の少なくとも一方を含む粒子混合物を、流動層乾燥造粒法または乾式機械的粒子複合法を用いて複合化させている。そのため、ナノ構造を
15 有する機能性ミクロン粒子を得ることができる。それゆえ、例えば、使用時に薬物のナノ粒子を十分に分散させ得る薬物含有複合粒子や、薬物の粒子表面を、生体適合性高分子のナノ粒子で改質してドラッグデリバリー特性を向上させた薬物含有複合粒子を製造することができる。その結果、ナノ粒子の利点を損なわずにその取扱性を向上させた医薬品の製
20 造に利用することができる。

 本発明にかかる薬物含有複合粒子の製造方法は、上記の課題を解決するために、平均粒径が1000nm未満であるナノ粒子を含む一次粒子を形成する一次粒子形成工程と、上記一次粒子同士が可逆的に集合するように、一次粒子を複合化させる複合化工程とを含むことを特徴として

いる。

上記方法によれば、ナノ粒子を含む一次粒子同士を、分散および集合が可能のように複合化させているので、一次粒子の凝集状態を制御することになる。そのため、得られる薬物含有複合粒子（ナノコンポジット
5 粒子）を、使用時に、ナノ粒子を含む一次粒子にまで崩壊・分散させ得るように薬物含有複合粒子を設計することが可能になる。

そのため、使用前には、薬物含有複合粒子の平均粒径がナノオーダーよりも大きいため、嵩高くなく流動性に優れた状態にできるとともに、
使用時（使用後）には、ナノ粒子の機能を発揮できるように、薬物含有
10 複合粒子を一次粒子にまで崩壊させて使用することが可能となる。それゆえ、ナノ粒子の利点を損なうことなくその取扱性を向上させることができる。

本発明にかかる薬物含有複合粒子の製造方法は、上記一次粒子が、複数のナノ粒子を凝集させてなるナノ粒子凝集体であることが好ましい。
15 該ナノ粒子凝集体の凝集状態を適宜制御すれば、薬物含有複合粒子が、一次粒子であるナノ粒子凝集体まで崩壊した後、さらにナノ粒子にまで崩壊させることができる。それゆえ、大きな粒径を有する薬物含有複合粒子を、使用時にナノ粒子そのものとして使用することが可能になる。
その結果、ナノ粒子の利点を十分に生かした上で、その取扱性を向上さ
20 せることができる。

本発明にかかる薬物含有複合粒子の製造方法は、上記ナノ粒子として、薬物粉末が用いられることが好ましい。これによって、本発明にかかる製造方法を、DDS用の医薬品の製造等に好適に用いることができる。
。

本発明にかかる薬物含有複合粒子の製造方法は、さらに、上記ナノ粒子を球形晶析法により形成するナノ粒子形成工程を含むことが好ましい。球形晶析法では、晶析と造粒とを同時に実施することができるので、高品質のナノ粒子を形成できるだけでなく、ナノ粒子の設計性も向上させることができる。

本発明にかかる薬物含有複合粒子の製造方法は、上記複合化工程では、流動層乾燥造粒法により、ナノ粒子凝集体を二次造粒することが好ましい。

流動層乾燥造粒法では、流動している一次粒子に対して結合剤を含む液体を噴霧しながら乾燥することにより、結合剤を介して該一次粒子を二次凝集させる。それゆえ、薬物含有複合粒子を効率的かつ高品位に製造できるだけでなく、ナノ粒子の凝集状態も制御することができる。その結果、ナノ粒子の利点を損なうことなく取扱性をより一層向上させることができる。

上記流動層乾燥造粒法では、用いられる上記一次粒子の平均粒径は、 $0.01\mu\text{m}$ 以上 $500\mu\text{m}$ 以下の範囲内であることが好ましい。これによって、一次粒子が二次造粒された薬物含有複合粒子を効率的かつ確実に製造することができる。なお、後述する経肺製剤として用いられる場合には、一次粒子の平均粒径は $0.01\mu\text{m}$ 以上 $15\mu\text{m}$ 以下の範囲内が好ましい。

また、上記流動層乾燥造粒法では、一次粒子同士を結合させる結合剤が用いられることが好ましい。この結合剤としては、生体適合性高分子の水溶液を挙げることができる。これにより、一次粒子が二次造粒された薬物含有複合粒子の二次造粒状態を制御できる。特に、ナノ粒子とし

て薬物が用いられる場合には、生体適合性高分子を用いることが好ましい。

本発明にかかる薬物含有複合粒子の製造方法は、上記複合化工程では、乾式機械的粒子複合化法により、一次粒子よりも外径の大きいキャリア粒子の表面に、上記ナノ粒子凝集体を付着させてもよい。

乾式機械的粒子複合化法では、上記一次粒子とキャリア粒子とを混合してなる粒子混合物に対して、圧縮力および剪断力を加えることにより、キャリア粒子の表面に複数のナノ粒子凝集体を付着させる。それゆえ、この方法を用いても、薬物含有複合粒子を効率的かつ高品位に製造できるだけでなく、ナノ粒子の凝集状態も制御することができる。その結果、ナノ粒子の利点を損なうことなく取扱性をより一層向上させることができる。

上記乾式機械的粒子複合化法では、用いられる上記一次粒子の平均粒径は、 $0.01\text{ }\mu\text{m}$ 以上 $500\text{ }\mu\text{m}$ 以下の範囲内であり、上記キャリア粒子の平均粒径は、 $1\text{ }\mu\text{m}$ 以上 $500\text{ }\mu\text{m}$ 以下の範囲内であることが好ましい。これによって、キャリア粒子と一次粒子との薬物含有複合粒子を、効率的かつ確実に製造することができる。なお、後述する経肺製剤として用いられる場合には、一次粒子の平均粒径は $0.01\text{ }\mu\text{m}$ 以上 $15\text{ }\mu\text{m}$ 以下の範囲内が好ましく、キャリア粒子の平均粒径は $10\text{ }\mu\text{m}$ 以上 $100\text{ }\mu\text{m}$ 以下の範囲内が好ましい。

上記乾式機械的粒子複合化法では、上記キャリア粒子として、多糖類粉末または親水性高分子粉末が用いられることが好ましい。これにより、キャリア粒子とナノ粒子凝集体との薬物含有複合粒子の複合状態、すなわちキャリア粒子の表面にナノ粒子凝集体が付着した状態を良好に制

御できる。特に、ナノ粒子として薬物が用いられる場合には、上記セル
ロース類やデンプン類等からなる多糖類粉末や、ポリメタクリル酸メチ
ル等からなる親水性高分子粉末を用いることが好ましい。

本発明にかかる薬物含有複合粒子の製造方法では、さらに、上記複合
5 化工程の前に、キャリア粒子の表面を、流動層乾燥造粒法または乾式機
械的粒子複合法により改質するキャリア粒子表面改質工程を含むこと
が好ましい。このキャリア粒子表面改質工程でのキャリア粒子の表面改
質は、上記各手法によりキャリア粒子の表面を平滑化する改質であって
もよいし、キャリア粒子と滑沢剤粒子とを、上記各手法により複合化さ
10 せる改質であってもよい。

上記キャリア粒子表面改質工程により、キャリア粒子の表面に対する
一次粒子の付着状態を制御することができる。したがって、一次粒子と
キャリア粒子との分離性を制御することが可能になり、薬物含有複合粒
子を一次粒子へ良好に崩壊・分散させることができる。

15 本発明にかかる薬物含有複合粒子の製造方法の用途は特に限定される
ものではなく、使用時にナノ粒子の特性を十分に生かしたい用途に好適
に用いられるが、例えば、粉末状の薬物を肺に送達して肺から薬物を吸
収させる経肺製剤の製造には非常に好適に用いられる。本発明では、薬
物含有複合粒子の形状と密度とを良好に制御することができるので、
20 経肺製剤の製造において、所定の空気力学径を設計し、薬物粉末の吸入特
性を最適化させることができる。

また、本発明にかかる薬物含有複合粒子の製造方法は、上記の課題を
解決するために、平均粒径が1000nm未満のナノ粒子と該ナノ粒子
よりも平均粒径の大きい薬物粉末とを含む混合物を、流動層乾燥造粒法

または乾式機械的粒子複合法により複合化させることで、薬物粉末の表面を改質することを特徴としている。

上記方法によれば、ナノ粒子およびナノ粒子よりも大きい薬物粉末とを、流動層乾燥造粒法または乾式機械的粒子複合法を用いて複合化させている。そのため、ナノ粒子を薬物粉末の表面改質剤として有効に用いることが可能になり、従来のようなミクロン粒子を用いた表面改質に比べて、薬物粉末の表面を良好に改質できるとともに、表面の改質レベルを良好に制御することができる。また、流動層乾燥造粒法や乾式機械的粒子複合法は複合化の大量処理に適した方法であるため、表面改質した薬物粉末の生産性をより一層向上させることができる。

本発明にかかる薬物含有複合粒子の製造方法は、上記ナノ粒子として、滑沢剤粉末を用いることが好ましい。上記滑沢剤としては、コロイド状の無機化合物粉末、または界面活性剤粉末が用いられることが好ましく、具体的には、上記コロイド状の無機化合物粉末が、コロイダルシリカであることが好ましく、上記界面活性剤が、ステアリン酸マグネシウムまたはシュガーエステルであることが好ましい。これら滑沢剤粉末を用いることで、薬物粉末の表面を良好に改質することができる。

あるいは、本発明にかかる薬物含有複合粒子の製造方法は、上記滑沢剤として、球形晶析法により得られる高分子ナノ粒子を用いてもよい。上記高分子ナノ粒子としては、乳酸・グリコール酸共重合体またはヒドロキシメチルセルロースフタレートからなる粒子が特に好ましい。これにより、薬物粉末を高分子により良好に表面改質できるだけでなく、高分子による表面改質のレベルも良好に制御することが可能となる。

本発明にかかる薬物含有複合粒子の製造方法は、上記薬物粉末の平均

粒径が、 $0.01\mu\text{m}$ 以上 $500\mu\text{m}$ 以下の範囲内であることが好ましい。これによって、ナノ粒子により表面が改質された薬物粉末、すなわち本発明にかかる薬物含有複合粒子を効率的かつ確実に製造することができる。

- 5 本発明にかかる薬物含有複合粒子の製造方法の用途は特に限定されるものではなく、使用時にナノ粒子の特性を十分に生かしたい医薬品・医療品関係の用途に好適に用いられるが、例えば、粉末状の薬物を肺に送達して肺から薬物を吸収させる経肺製剤の製造には非常に好適に用いられる。本発明では、複合粒子の形状と密度とを良好に制御することができるので、経肺製剤の製造において、所定の空気力学径を設計し、薬物
- 10 粉末の吸入特性を最適化させることができる。

本発明のさらに他の目的、特徴、および優れた点は、以下に示す記載によって充分判るであろう。また、本発明の利益は、添付図面を参照した次の説明で明白になるであろう。

15

図面の簡単な説明

図1は、本発明を実施するために用いられる粉体処理装置の一構成例を示す断面図である。

- 図2は、図1に示す粉体処理装置により被処理物に圧縮力および剪断
- 20 力を与える際の動作を説明する断面図である。

図3(a)は、複合化前の微結晶セルロースの画像である。

図3(b)は、複合化前のイブプロフェンの画像である。

図3(c)は、微結晶セルロースとイブプロフェンとを複合化して得られた実施例1の薬物含有複合粒子の画像である。

- 図 3 (d) は、図 3 (c) の薬物含有複合粒子の断面画像である。
- 図 4 (a) は、複合化前のジャガイモデンプンの画像である。
- 図 4 (b) は、複合化前のエテンザミドの画像である。
- 図 4 (c) は、ジャガイモデンプンとエテンザミドとを複合化して得
5 られた実施例 2 の薬物含有複合粒子の画像である。
- 図 5 (a) は、複合化前のトウモロコシデンプンの画像である。
- 図 5 (b) は、複合化前のエテンザミドの画像である。
- 図 5 (c) は、トウモロコシデンプンと、エテンザミドおよび微粒子
酸化チタンの混合物とを複合化して得られた実施例 3 の薬物含有複合粒
10 子の画像である。
- 図 6 は、図 5 (c) の薬物含有複合粒子の断面画像である。
- 図 7 は、図 5 (c) の薬物含有複合粒子の表面部分の断面画像である。
- 図 8 (a) は、複合化前のポリメタクリル酸メチルの画像である。
- 図 8 (b) は、複合化前のエテンザミドの画像である。
- 15 図 8 (c) は、ポリメタクリル酸メチルと、エテンザミドおよび微粒子
酸化チタンの混合物とを複合化して得られた実施例 4 の薬物含有複合
粒子の画像である。
- 図 9 は、図 8 (c) の薬物含有複合粒子の断面画像である。
- 図 10 は、実施例 5 のメタノール抽出液を濾過した後のイブプロフェ
20 ンの紫外線吸収スペクトルを示す図である。
- 図 11 は、複合化前の微結晶セルロースおよびイブプロフェンの X 線
回折の測定結果を示す図である。
- 図 12 は、微結晶セルロースおよびイブプロフェンを単純混合したもの
の、および複合化して得られた実施例 5 の薬物含有複合粒子の X 線回折

の測定結果を示す図である。

図 1 3 は、示差熱分析によりイブプロフェンの融点を評価した結果を示す図である。

5 図 1 4 は、水中におけるイブプロフェンの溶出率を測定した結果を示す図である。

図 1 5 は、微結晶セルロースとエテンザミドとが複合化された実施例 6 の薬物含有複合粒子の F T - I R スペクトルを示す図である。

図 1 6 は、微結晶セルロースの F T - I R スペクトルを示す図である。

図 1 7 は、エテンザミドの F T - I R スペクトルを示す説明図である。

10 図 1 8 は、本発明の実施の一形態にかかる薬物含有複合粒子の製造方法に用いられる、粉体処理装置の一構成例および複合化の例を示す模式図である。

図 1 9 (a) は、本発明の実施の一形態にかかる薬物含有複合粒子の製造方法に用いられる球形晶析法のうち、球形造粒法の造粒過程を説明
15 する模式図である。

図 1 9 (b) は、本発明の実施の一形態にかかる薬物含有複合粒子の製造方法に用いられる球形晶析法のうち、エマルジョン溶媒拡散法の造粒過程を示す模式図である。

図 2 0 は、本発明の利用の一形態である経肺製剤の使用例を示す模式
20 図である。

図 2 1 は、本発明の実施の一形態にかかる薬物含有複合粒子の製造方法で得られる薬物含有複合粒子の凝集、造粒、崩壊、および分散の過程を説明する模式図である。

図 2 2 (a) は、本発明の一実施例である、キャリア粒子の表面改質

の具体例を示す、複合化前の乳糖粒子の画像である。

図 2 2 (b) は、本発明の一実施例である、キャリア粒子の表面改質の具体例を示す、シュガーエステルで複合化した後の乳糖粒子の画像である。

- 5 図 2 2 (c) は、本発明の一実施例である、キャリア粒子の表面改質の具体例を示す、ステアリン酸マグネシウムで複合化した後の乳糖粒子の画像である。

図 2 3 は、本発明の実施の一形態にかかる薬物含有複合粒子の製造過程の一例を示す模式図である。

- 10 図 2 4 は、本発明の利用の一形態である経肺製剤の使用例を示す模式図である。

図 2 5 は、本発明の実施の一形態にかかる薬物含有複合粒子の製造方法に用いられる球形晶析法の一例を説明する模式図であり、具体的にはエマルジョン溶媒拡散法の造粒過程を示す。

- 15 図 2 6 は、本発明の実施の一形態にかかる薬物含有複合粒子の製造方法の複合化工程の前段で実施される分散液の調製の一例を示す模式図である。

発明を実施するための最良の形態

- 20 [実施の形態 1]

本発明の実施の一形態について図 1 ないし図 2 に基づいて説明すれば、以下のとおりである。

本実施の形態の薬物含有複合粒子の製造方法は、薬物粉末を含む 2 種以上の粉末原料よりなる混合物に圧縮力および剪断力を加えて、異なる

種類の粉末を複合化することにより、薬物含有複合粒子を製造する方法である。

上記薬物粉末とは、粉末として用いられるものであり、機械的エネルギーを与えることにより微粒子化することが可能な薬物をいう。また、

- 5 上記薬物粉末は、その平均粒径が $0.01\ \mu\text{m}$ 以上 $10\ \mu\text{m}$ 以下であることがより好ましく、 $0.01\ \mu\text{m}$ 以上 $1\ \mu\text{m}$ 以下であることがさらに好ましい。平均粒径が上記範囲内の薬物粉体を用いることにより、複合化によって他の粉末原料と接合し一体化することをより確実にすることができる。

- 10 上記薬物粉末の配合量は、複合化により得られる薬物含有複合粒子の 0.01 重量%以上 50 重量%以下であることが好ましく、 0.01 重量%以上 10 重量%以下であることがさらに好ましい。

- 上記薬物粉末としては、例えば、解熱鎮痛消炎剤、ステロイド系消炎剤、抗腫瘍剤、冠血管拡張剤、末梢血管拡張剤、抗生物質、合成抗菌剤、
15 抗ウィルス剤、鎮けい剤、鎮咳剤、去たん剤、気管支拡張剤、強心剤、利尿剤、筋弛緩剤、脳代謝改善剤、マイナートランキライザー、メジャー
ートランキライザー、 β -ブロッカー、抗不整脈剤、痛風治療剤、血液凝固阻止剤、血栓溶解剤、肝臓疾患用剤、抗てんかん剤、抗ヒスタミン
剤、鎮吐剤、降圧剤、高脂血症用剤、交感神経興奮剤、経口糖尿病治療
20 剤、経口抗癌剤、アルカロイド系麻薬、ビタミン剤、頻尿治療剤、アン
ジオテンシン変換酵素阻害剤などが用いられる。

上記解熱鎮痛消炎剤としては、例えばインドメタシン、アスピリン、ジクロフェナクナトリウム、ケトプロフェン、イブプロフェン、メフェナム酸、アズレン、フェナセチン、イソプロピルアンチピリン、アセ

トアミノフェン、ベンザダック、フェニルブタゾン、フルフェナム酸、サリチル酸ナトリウム、サリチルアミド、サザピリン、エトドラックなどがあげられる。上記ステロイド系消炎剤としては、例えばデキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、トリアムシノンなどが挙げられる。上記抗腫瘍剤としては、例えばエカベトナトリウム、エンプロスチル、スルピリド、塩酸セトラキサート、ゲファルナート、マレイン酸イルソグラジン、シメチジン、塩酸ラニチジン、ファモチジン、ニザチジン、塩酸ロキサチジンアセテートなどが挙げられる。

上記冠血管拡張剤としては、例えばニフェジピン、硝酸イソソルピド、塩酸ジルチアゼム、トラピジル、ジビリダモール、塩酸ジラゼプ、ベラパミル、塩酸ニカルジピン、塩酸ベラパリミルなどが挙げられる。上記末梢血管拡張剤としては、例えば酒石酸イフェンプロジル、マレイン酸シネパシド、シ克蘭デレート、シンナリジン、ペントキシフィリンなどが挙げられる。上記抗生物質としては、例えば酒石酸イフェンプロジル、マレイン酸シネパシド、シ克蘭デレート、シンナリジン、ペントキシフィリンなどが挙げられる。

上記合成抗菌剤としては、例えばナリジクス酸、ピロミド酸、ピペミド酸三水和物、エノキサシン、シノキサシン、オフロキサシン、ノルフロキサシン、塩酸シプロフロキサシン、スルファメトキサゾール・トリメトプリムなどが挙げられる。上記抗ウィルス剤としては、例えばアシクロビル、ガンシクロビルなどが挙げられる。上記鎮けい剤としては、例えば臭化プロパンテリン、硫酸アトロピン、臭化オキサピウム、臭化チメピジウム、臭化ブチルスコポラミン、塩化トロスピウム、臭化ブトロピウム、N-メチルスコポラミンメチル硫酸、臭化メチルオクタロピ

ンなどが挙げられる。

- 上記鎮咳剤としては、例えばヒベンズ酸チペピジン、塩酸メチルエフェドリン、リン酸コデイン、トラニラスト、臭化水素酸デキストロメトルファン、リン酸ジメモルファン、塩酸クロブチノール、塩酸ホミノベ
- 5 ン、リン酸ベンプロペリン、塩酸エブラジノン、塩酸クロフェダノール、塩酸エフェドリン、ノスカピン、クエン酸ペントキシベリン、クエン酸オキセラジン、クエン酸イソアミニルなどが挙げられる。上記去たん剤
- 10 としては、例えば塩酸プロムヘキシン、カルボシステイン、塩酸エチルシステイン、塩酸メチルシステインなどが挙げられる。上記気管支拡張
- 15 剤としては、例えばテオフィリン、アミノフィリン、クロモグリク酸ナトリウム、塩酸プロカテロール、塩酸トリメトキノール、ジプロフィリン、硫酸サルブタモール、塩酸クロルブレナリン、フマル酸ホルモテロール、硫酸オルシブレナリン、塩酸ピルブテロール、硫酸ヘキソブレナリン、メシル酸ビトルテロール、塩酸クレンプテロール、硫酸テルブタリン、塩酸マブテロール、臭化水素酸フェノテロール、塩酸メトキシフ
- 20 ェナミンなどが挙げられる。

- 上記強心剤としては、例えば塩酸ドパミン、塩酸ドブタミン、ドカルパミン、デノパミン、カフェイン、ジゴキシン、ジギトキシン、ユビデカレノンなどが挙げられる。上記利尿剤としては、例えばフロセミド、
- 20 アセタゾラミド、トリクロルメチアジド、メチクロチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、エチアジド、シクロペンチアジド、スピロノラクトン、トリアムテレン、フロロチアジド、ピレタニド、メフルシド、エタクリン酸、アゾセミド、クロフェナミドなどが挙げられる。上記筋弛緩剤としては、例えばカルバミン酸クロルフェネシン、

塩酸トルペリゾン、塩酸エペリゾン、塩酸チザニジン、メフェネシン、クロルゾキサゾン、フェンプロバメート、メトカルバモール、クロルメザノン、メシル酸プリジノール、アフロクアロン、バクロフェン、ダントロレンナトリウムなどが挙げられる。

- 5 上記脳代謝改善剤としては、例えばニセルゴリン、塩酸メクロフェノキセート、タルチレリンなどが挙げられる。上記マイナートランキライザーとしては、例えばオキサゾラム、ジアゼパム、クロチアゼパム、メダゼパム、テマゼパム、フルジアゼパム、メプロバメート、ニトラゼパム、クロルジアゼボキシドなどが挙げられる。上記メジャーートランキライ
- 10 ザーとしては、例えばスルピリド、塩酸クロカプラミン、ゾテピン、クロルプロマジン、ハロペリドールなどが挙げられる。

- 上記 β -ブロッカーとしては、例えばフマル酸ビスプロロール、ピンドロール、塩酸プロプラノロール、塩酸カルテオロール、酒石酸メトプロロール、塩酸ラベタノール、塩酸アセブトロール、塩酸ブフェトロール、塩酸アルプレノロール、塩酸アロチノロール、塩酸オクスプレノロール、ナドロール、塩酸ブクモロール、塩酸インデノロール、マレイン酸チモロール、塩酸ベフノロール、塩酸ププラノロールなどが挙げられる。上記抗不整脈剤としては、例えば塩酸プロカインアミド、リン酸ジソピラミド、コハク酸シベンゾリン、アジマリン、硫酸キニジン、塩酸
- 15 アプリンジン、塩酸プロパフェノン、塩酸メキシレチン、塩酸アジミライドなどが挙げられる。上記痛風治療剤としては、例えばアロプリノール、プロベネシド、コルヒチン、スルフィンピラゾン、ベンズブロマロン、ブコロームなどが挙げられる。
- 20 上記血液凝固阻止剤としては、例えば塩酸チクロピジン、ジクマロー

ル、ワルファリンカリウム、(2R, 3R) - 3 - アセトキシ - 5 - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 8 - メチル - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1, 5 - ベンゾチアゼピン - 4 (5H) - オン・マレイン酸塩などが挙げられる。上記血栓溶解剤としては、例えば

5 メチル (2E, 3Z) - 3 - ベンジリデン - 4 - (3, 5 - ジメトキシ - α - メチルベンジリデン) - N - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) スクシナメート・塩酸塩などが挙げられる。上記肝臓疾患用剤としては、例えば (±) r - 5 - ヒドロキシメチル - t - 7 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 4 - オキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンゾ [b]

10 フラン - c - 6 - カルボン酸ラクトンなどが挙げられる。

上記抗てんかん剤としては、例えばフェニトイン、バルプロ酸ナトリウム、メタルピタール、カルバマゼピンなどが挙げられる。上記抗ヒスタミン剤としては、例えばマレイン酸クロルフェニラミン、フマール酸クレマスチン、メキタジン、酒石酸アリメマジン、塩酸サイクロヘプタ

15 ジン、ベシル酸ベポタスチンなどが挙げられる。上記鎮吐剤としては、例えば塩酸ジフェニドール、メトクロプラミド、ドンペリドン、メシル酸ベタヒスチン、マレイン酸トリメブチンなどが挙げられる。

上記降圧剤としては、例えば塩酸レセルピン酸ジメチルアミノエチル、レシナミン、メチルドパ、塩酸プラロゾシン、塩酸プナゾシン、塩酸クロンジン、ブドララジン、ウラピジル、N - [6 - [2 - [(5 - ブロモ - 2 - ピリミジニル) オキシ] エトキシ] - 5 - (4 - メチルフェニル) - 4 - ピリミジニル] - 4 - (2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジメチルエチル) ベンゼンスルホンアミド・ナトリウム塩などが挙げられる。上記高脂血症用剤としては、例えばプラバスタチンナトリウム、フルバスタチ

20

ンナトリウムなどが挙げられる。上記交感神経興奮剤としては、例えばメシル酸ジヒドロエルゴタミン、塩酸イソプロテレノール、塩酸エチレフリンなどが挙げられる。

5 上記経口糖尿病治療剤としては、例えばグリベンクラミド、トルブタミド、グリミジンナトリウムなどが挙げられる。上記経口抗癌剤としては、例えばマリマスタットなどが挙げられる。上記アルカロイド系麻薬としては、例えばモルヒネ、コデイン、コカインなどが挙げられる。

10 上記ビタミン剤としては、例えばビタミンB 1、ビタミンB 2、ビタミンB 6、ビタミンB 1 2、ビタミンC、葉酸などが挙げられる。上記頻尿治療剤としては、例えば塩酸フラボキサート、塩酸オキシブチニン、塩酸テロリジンなどが挙げられる。上記アンジオテンシン変換酵素阻害剤としては、例えば塩酸イミダプリル、マレイン酸エナラプリル、アラセプリル、塩酸デラプリルなどが挙げられる。

15 本実施の形態の薬物含有複合粒子の製造方法に用いられる粉末原料とは、粉末として用いられるものであり、機械的エネルギーを与えることにより微粒子化することが可能なものをいう。

20 上記薬物粉末以外の粉末原料としては、例えば賦型剤、滑沢剤、コート剤、紫外線散乱剤等を挙げることができる。薬物含有複合粒子に要求される性質に応じた粉末原料を用いることにより、薬物含有複合粒子に必要な性質を付与することができる。

例えば、粉末原料として賦型剤を用いることにより、薬物含有複合粒子を製剤化する際の打錠特性等を向上させて、非常に良好な製品を得ることができる。また、滑沢剤やコート剤を用いることにより、例えば、薬物含有複合粒子中の薬物の苦みをマスキングしたり、薬物の溶解性を

抑制したりすることができる。また、紫外線散乱剤を用いることにより、薬物含有複合粒子に紫外線防御機能を付与することができる。なお、薬物粉末以外の粉末原料は、薬物含有複合粒子に要求される性質に応じたものを用いればよく、1種類で用いられても、数種類で用いられてもよい。

上記賦型剤としては、例えば、微結晶セルロース、メチルセルロース、カルメロースナトリウム、カルメロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース等のセルロース類、コムギでんぷん、コメデンプン、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、ヒドロキシプロピルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウム、 α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン等のデンプン類、ポリメタクリル酸メチル（PMMA）等のポリマー類等が挙げられる。上記賦型剤として例示したものの中なかでは、微結晶セルロース、トウモロコシデンプン、バレイショデンプンおよびポリメタクリル酸メチルが好ましい。

上記滑沢剤としては、例えば乳糖、白糖、マンニトール、ソルビトール等が挙げられる。

上記コート剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレングリコール、乳糖、白糖、ヒドロキシプロピルメチル、炭酸カルシウム、タルク、酸化チタン、アラビアゴム、結晶セルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、ゼラチン等が挙げられる。

上記紫外線散乱剤としては、例えば、微粒子酸化チタン、微粒子酸化亜鉛等が挙げられる。

本実施の形態の薬物含有複合粒子の製造方法の実施に用いられる粉体処理装置は、薬物粉末を含む粉体原料に対して強力な圧縮力と剪断力と

を付与できるものであればよいが、 $3 \times 10^3 \text{ Pa}$ 以上 $3 \times 10^7 \text{ Pa}$ 以下の圧縮力と、 $1 \times 10^3 \text{ Pa}$ 以上 $1 \times 10^7 \text{ Pa}$ 以下の剪断力とを付与できるものが好ましい。粉体処理装置としては、例えば、強力な攪拌力を有する混合機、混練機、ボールミル等を用いることができる。

- 5 本発明の薬物含有複合粒子の製造に用いることができる粉体処理装置の一例を、図 1 および図 2 を参照しつつ以下に説明する。

上記粉体処理装置 21 は、図 1 に示すように、大略的に、略円筒形状の閉空間を形成するケーシング 22、該ケーシング 22 の内部に設けられた同じく有底略円筒形状の筒状回転体 23、該筒状回転体 23 の内周
10 面に対して押圧力および剪断力を発生させて被処理物を処理すべく上記筒状回転体 23 の内部に配設したプレスヘッド 24 とからなる。

上記筒状回転体 23 を回転させることで、該筒状回転体 23 の内周面に形成した受け面 25 と上記プレスヘッド 24 とを相対回転させ、図 2 にも示すように、上記受け面 25 と上記プレスヘッド 24 との間に間隙
15 として形成されている押圧部 26 に存在する被処理物 27 に押圧力および剪断力を付与して複合化処理を行うものである。

図 1 に示すように、上記ケーシング 22 の内部には、略円筒形状であって鉛直方向の回転軸心 X の回りに回転自在な筒状回転体 23 を備えている。該筒状回転体 23 は、回転軸部 32 と該回転軸部 32 に接続した
20 底部 34、及び該底部 34 に接続した円筒壁部 35 とにより構成されている。

本実施の形態に用いられる上記粉体処理装置 21 においては、上記押圧部 26 に対して被処理物 27 を積極的に循環させるための被処理物排除手段として、筒状回転体 23 の底部 34 付近における複数箇所に、筒

状回転体 23 の円筒壁部 35 を貫通するスリット 28 が形成されている。このスリット 28 は、上記押圧部 26 に保持された被処理物 27 の一部を、筒状回転体 23 が駆動回転されている最中に処理空間 29 の外部に排除するものであり、後述するように、全ての被処理物 27 が上記押
5 圧部 26 に対して順次循環供給される。

粉体処理装置 21 を構成するケーシング 22 は、支持部材（図示せず）によって支持され、基台（図示せず）に載置固定されている。該ケーシング 22 の内部には、被処理物 27 を処理するための密閉された処理空間 29 が形成される。当該ケーシング 22 は被処理物投入口 30 を有
10 している。上記ケーシング 22 本体の底部周縁の一部には、処理が終了した被処理物 27 を取り出すための被処理物取出口 31 を設けている。上記構成により、被処理物 27 を連続処理することが可能となる。

上記回転軸部 32 は、軸受（図示せず）を介して回転自在に基台（図示せず）に取り付けられている。そして、この基台に取り付けられたモ
15 ータおよび該モータに連結された駆動ベルト（図示せず）によって、上記回転軸部 32 のプーリー（図示せず）に駆動力が伝達され、上記筒状回転体 23 が回転駆動される。筒状回転体 23 を回転駆動することで被処理物 27 には遠心力が作用し、被処理物 27 は筒状回転体 23 の受け面 25 に押し付けられることとなる。

20 上記筒状回転体 23 の底部 34 は、上記回転軸部 22 と筒状回転体 23 の円筒壁部 35 とを連結する機能、および、上記被処理物 27 を保持する保持手段としての機能を有する。すなわち、該底部 34 は、後述する円筒壁部 35 との関係において互いの面が折れ曲がった関係にあり、筒状回転体 23 が回転する際に、被処理物 27 が十分に処理されずに押

圧部 26 から下方に逃げてしまうのを防止する。

上記円筒壁部 35 の内周面は、遠心力を受けて外向きに移動しようとする被処理物 27 の受け面 25 となる。すなわち、被処理物 27 を上記
5 押圧部 26 に留めておき、上記受け面 25 と上記プレスヘッド 24 との協働によって被処理物 27 に押圧力および剪断力を付与して粉体処理を行う。

この円筒壁部 35 の底部付近には、図 1 に示すようにスリット 28 が複数形成されている。このスリット 28 は、上記受け面 25、つまりは
10 上記円筒壁部 35 を貫通しており、円筒壁部 35 の回転軸心 X を挟んで対称の位置に、例えば合計二箇所設けてある。上記スリット 28 は、上記押圧部 26 に保持された被処理物 27 の一部を押圧部 26 の外部に排出するためのものであり、被処理物 27 を排出する手段として機能する。
15 スリット 28 は、例えば受け面 25 の下方側に保持された被処理物 27 ほど多く排出するように下方側の開口面積の比率が上方側に対して大きくなるように形成してある。

本実施の形態では、例えば、上記スリット 28 を断面が半円形状のとい状に形成する。被処理物 27 は、遠心力によって上記受け面 25 に押し付けられつつ、同時に重力の影響を受ける。このため、図 1 に示す円筒壁部 35 の場合、被処理物 27 は鉛直方向下方へ移動して上記受け面
20 25 と上記底部 34 との境界近傍に堆積しがちとなる。この部分に堆積する被処理物 27 は、筒状回転体 23 の回転負荷を増大させると共に、上記押圧部 26 への被処理物 27 の循環を阻害する。それゆえ、当該部分に堆積した被処理物 7 を、スリット 28 を介して積極的に排出することで上記不都合を解消し、粉体処理の効率を向上させる。

上記構成によれば、上記押圧部 26 に存在する被処理物 27 のほとんどがスリット 28 を介して押圧部 26 の外に排出される。それゆえ、被処理物 27 は一定時間、押圧部 26 に保持されて押圧力および剪断力を付加され粉体処理が確実に行われる。

- 5 上記筒状回転体 23 の内部には、上記受け面 25 に所定の間隔を有して配置するプレスヘッド 24 が設けられている。該プレスヘッド 24 は、上記受け面 25 と協働して被処理物 27 に押圧力および剪断力を付与する。そのため、プレスヘッド 24 の水平断面形状は、図 2 に示すように、例えば半円形状に構成してある。上記構成によって、該プレスヘッド 24 と上記受け面 25 との間に侵入しようとする被処理物 27 を圧密し、粉体粒子の複合化や球状化处理に有利な効果が得られる。

10 また、プレスヘッド 24 の水平断面形状を半円形状とする場合には、その曲率を受け面 25 の曲率よりも大きくする。これにより、筒状回転体 23 の受け面 25 に固定された被処理物 27 は、筒状回転体 23 の回転により押圧部 26 を通過する際に、強力な圧縮力・剪断力を受ける。

15 ここで、複数種類の混合物を被処理物 27 として用いると、強力な圧縮力、剪断力を受けることにより、粒子の複合化、粒子表面の改質、粒子形状のコントロール、粒子レベルの微細精密分散混合（粉体融合）等が生じることとなり粒子特性を制御することが可能となる。

- 20 また、上記プレスヘッド 24 はケーシング 22 と同様に固定した構成としてもよいし、何らかの駆動手段を用いて回転駆動し、上記受け面 25 に対して積極的に相対回転させる構成にしてもよい。すなわち、プレスヘッド 24 の回転方向あるいは回転速度を適宜設定することで、当該プレスヘッド 24 と上記受け面 25 との相対回転速度をより細かく設定

できて、被処理物 27 に応じた最適な処理条件を設定することが可能となる。なお、上記プレスヘッド 24 の温度を制御する構成としてもよい、例えば図示は省略するが、プレスヘッド 24 の内部に熱媒体通路を確保しておけば、被処理物 27 の熱特性に応じて最適な処理条件を設定することが容易となる。

上記ケーシング 22 の外周下方部には循環用ブレード 36 が設けられている。該循環用ブレード 36 は、筒状回転体 23 の周方向に沿って複数枚設けるが、その枚数は任意である。当該循環用ブレード 36 は、スリット 28 から筒状回転体 23 の外方に排出された被処理物 27 を再び上記押圧部 26 に循環させるためのものである。この循環用ブレード 36 は、上記被処理物 27 を円筒壁部 35 の外周面に沿って上昇させ、円筒壁部 35 の上端を超えて筒状回転体 23 の処理空間 29 に還流させ上記押圧部 26 に戻すように円滑かつ確実に搬送するために、上記ケーシング 22 の内面形状に適合させて形成してある。

上記構成の粉体処理装置 21 を用いて被処理物 27 を処理することにより、被処理物 27 が遠心力によって筒状回転体 23 の受け面 25 に押し付けられ、集合作用を受けて、受け面 25 において圧密状態の被処理物 27 の層が生成する。その一方で、当該圧密された被処理物 27 の一部は、スリット 28 を介して筒状回転体 23 の外側に排出されるし、筒状回転体 23 の内部に存在する被処理物 27 は、上記プレスヘッド 24 によってある程度の攪拌作用を受ける。それゆえ、被処理物 7 の複合化処理を速やかに進行させることができる。

上述したように、粉体処理装置 21 によれば、被処理物 27 はケーシング 22 の被処理物投入口 30 よりその処理空間 29 に投入され、筒状

回転体 23 とプレスヘッド 24 とにより強力な圧縮力・剪断力を受けることにより複合化処理される。また、筒状回転体 23 の壁面にはスリット 28 が形成されているため、上記混合物は筒状回転体 23 のスリット 28 を通して筒状回転体 23 の処理空間 29 の外側に送られる。そして、この外側に送られた被処理物 27 は、図 1 に示すように、循環用プレート 36 により筒状回転体 23 の上部に搬送されて、再び筒状回転体 23 の内側に戻されて再度圧縮力・剪断力を受けることとなる。このように、被処理物 27 は、筒状回転体 23 とプレスヘッド 24 とにより繰り返し強力な圧縮力・剪断力を受けることにより、効果的に複合化処理がなされる。

なお、粉体処理装置 21 は、上記ケーシング 22 の内部、すなわち、上記処理空間 29 の雰囲気、被処理物 27 の種類等に応じて適宜変更することができるものであってもよい。例えば、不活性ガスや加熱ガス等の各種のガスを上記被処理物投入口 30 からケーシング 22 の内部に投入したり、加圧・真空ポンプ等を用いてケーシング 22 の内部を加減圧したりする構成としてもよい。この場合には、例えば、ケーシング 22 と筒状回転体 23 の回転軸部 32 との間に、図示しないシール部材を設けることにより、処理空間 29 の内部の雰囲気を確実に調整することができる。

上記ケーシング 22 の周囲には、主に上記処理空間 29 の温度を調節するためのジャケット 33 を設けている。当該ジャケット 33 へは、別に設けたタンク（図示せず）からの加熱媒体または冷却媒体が必要に応じて循環供給される。これにより、上記ケーシング 22 の内部温度を調節することができる。例えば、被処理物 27 として、温度変化によって

変質するおそれのある薬物を処理する場合においては、ジャケット 33 に加熱媒体または冷却媒体を循環供給することにより、処理中の被処理物 27 の温度を所望の温度として薬物の変質を防止することができる。

5 なお、分体処理装置 21 を用いて実施する場合について説明したが、本実施の形態の薬物含有複合粒子の製造方法を実施する粉体処理装置は、これに限られない。例えば、粉体原料に対して強力な圧縮力と剪断力とを付与することが可能な、強力な攪拌力をもった混合機や攪拌機、ボールミル等によっても、本実施の形態の薬物含有複合粒子の製造方法を実施することができる。

10 つづいて、本実施の形態の薬物含有複合粒子の製造製法を実施する際の、その他の条件について以下に説明する。本実施の形態においては、薬物粉末を含む 2 種以上の粉末原料よりなる混合物が、被処理物として粉体処理装置により処理されることにより、複合化された薬物含有複合粒子が得られる。

15 上記薬物粉末を含む 2 種以上の粉末原料を粉体処理装置に投入する方法は、特に限定されず、例えば、2 種以上の粉末原料が予め混合された状態で投入してもよく、あるいは、粉末原料を別々に投入して、粉体処理装置中で混合することとしてもよい。両者を別々に投入する場合の投入順序は特に限定されず、また 2 種以上の粉末原料を同時に投入しても
20 良い。

 なお、粉末原料を別々に投入する場合は、同種または異種の粉末原料を複数回に分けて投入して複合化することとしてもよい。粉末原料を複数回に分けて投入することにより、投入回数に応じた数の粉末原料の層が形成されることとなる。つまり、二種以上の粉末原料を複合化して得

られた薬物含有複合粒子に、さらに粉末原料を添加して複合化することにより、薬物含有複合粒子の表面に、さらに粉末原料の層が形成されることとなる。このように、粉末原料を複数回に分けて投入することにより、表面に多層の粉末原料の層が形成された薬物含有複合粒子を得ることができる。

なお、複数回に分けて投入される粉末原料は、同種のものであっても異種のものであってもよい。同種の粉末原料を複数回に分けて投入することにより、同種の粉末原料による複数の層が形成されるため、被覆される粉末原料の表面を被覆する粉末原料により確実に覆うことができる。

また、異種の粉末原料を、その種類ごとに複数回に分けて投入することにより、被覆される粉末原料の表面に、異なる種類の粉末原料の層が複数形成された薬物含有複合粒子を得ることができる。このため、複数の種類の薬物粉末の層が形成された薬物含有複合粒子を得ることができる。例えば、被覆される粉末原料と、腸で溶解して機能を発揮する薬物粉末とを複合化して得られた薬物含有複合粒子に、さらに、胃で溶解して機能を発揮する薬物粉末を複合化することにより、複数の種類の薬物粉末の層が形成され、人体内に摂取後、経時的に異種の機能を順次発現する薬物含有複合粒子が得られることとなる。このように、複数の性質を、薬物含有複合粒子に付与することが可能となる。

複合化の際の温度は、粉体原料が変質しない温度範囲であれば、特に限定されない。また、熱により変質する性質の粉体原料を用いる場合には、複合化の際の温度上昇によって粉体原料が変質することを防止するために、粉体原料あるいは粉体処理装置を冷却しながら複合化することとする。これにより、複合化の際に粉体原料が変質することを防止する

ことができる。

複合化のために、圧縮力および剪断力を加える時間は、粉体処理装置の大きさ、複合化される粉末原料の種類、量等に応じて適宜決定されればよく、特に限定されないが、例えば、処理時間を5～20分とすることができる。また、上記処理の終点は、処理時間を変えたテストによって製品特性（処理時間を変えて得られた薬物含有複合粒子の特性）を評価することにより判断される。

また、本実施の形態の薬物含有複合粒子の製造方法は、バインダーを用いない方法であるため、粉体処理装置内部をこれに適した温度にするための温度調整が不要であり、またバインダーを乾燥させる必要もない。このため、従来のバインダーを用いた複合化方法よりも、短時間で薬物含有複合粒子を得ることができる。

薬物粉末を含む2種以上の粉末原料よりなる混合物に圧縮力および剪断力を加えるために、粉体処理装置の回転速度は、粉体処理装置の大きさ、粉末原料の種類、量等に応じて適宜決定されればよいが、50rpm (revolutions per minute) 以上5000rpm以下であることが好ましく、100rpm以上3000rpm以下であることがより好ましい。

本実施の製造方法により得られる薬物含有複合粒子は、薬物粉末を含む2種以上の粉末原料が複合化されたものである。この薬物含有複合粒子としては、例えば、核となる粉末原料（以下、母粒子と記す）と、該核となる粉末原料の表面を覆う層を形成する粉末原料（以下、子粒子と記す）とが複合化したものが挙げられる。この薬物含有複合粒子は母粒子の表面が子粒子により覆われているため、母粒子の表面を改質するこ

とができる。

なお、母粒子の表面を子粒子により覆うためには、母粒子の形状は球状であることが好ましく、また母粒子の粒径と子粒子の粒径との差が大きいものが好ましく用いられる。また、母粒子の粒径は、子粒子の粒径の10倍以上であることが好ましく、100倍以内であることが好ましい。

例えば、母粒子としての賦型剤と子粒子としての薬物粉末とを複合化すること、この賦型剤と薬物とを複合化して得られた薬物含有複合粒子を母粒子として、さらに他の子粒子と複合化することにより、薬物粉末の溶解性を向上させたり、薬物含有複合粒子の流動性を制御したり、薬物含有複合粒子にDDS (Drug Delivery System) に適した特性を付与したりすることができる。

上記DDSに適した特性が付与された薬物含有複合粒子としては、具体的には、粒径75 μm 程度のデンプンを母粒子とし、消炎剤の薬物粉末を子粒子として複合化したものが挙げられる。この薬物含有複合粒子は、吸入されると喉の粘膜に付着し、消炎剤が粘膜から吸収されることとなる。ここで、液体よりも微粒子のほうが粘膜となじみやすいため、上記薬物含有複合粒子を吸入させて粘膜に付着させることにより、粘膜に消炎剤の薬物粉末を長時間留まらせることができる。このため、消炎剤を効率良く粘膜に届け、長時間にわたって薬効を発揮させることが可能となる。なお、母粒子としてデンプンを用いているため、薬物含有複合粒子が粘膜に付着せずに、そのまま体内に入っても安全である。

なお、薬物含有複合粒子の粒径を1 μm ～5 μm にすると、該薬物含有複合粒子を肺に届けることができる。

また、子粒子として複数の薬物粉末が用いられた薬物含有複合粒子としては、具体的には、母粒子側から順に、腸で溶解して作用する薬物粉末の層と、胃で溶解して作用する薬物粉末の層が形成されたものが挙げられる。この薬物含有複合粒子は、胃と腸のそれぞれにおいて、適切な薬物を効果的に働かせることができる。

また、薬物含有複合粒子は、その表面をさらに滑沢剤およびコート剤（保護剤）の少なくとも一方により覆うこととしてもよい。これにより、上記薬物粉末の苦みをマスキングしたり、溶解性を抑制したりすることができる。

10 上記説明したように、薬物粉末を含む2種以上の粉末原料を、上記のように複合化することにより、薬物の苦みのマスキング、薬物のハンドリング性、打錠特性、溶解性、DDS特性などが調整された薬物含有複合粒子を得ることができる。

〔実施例1〕

15 本発明の一実施例について図3に基づき以下に説明する。本実施例においては、平均粒径 $290\mu\text{m}$ の微結晶セルロース 40g 、および平均粒径 $27\mu\text{m}$ のイブプロフェン（薬物粉末） 16g を粉末原料として、粉体処理装置による複合化処理を行って薬物含有複合粒子を調製した。なお、イブプロフェンは解熱鎮痛剤である。

20 上記薬物含有複合粒子の調製は、処理温度を 26°C 、筒状回転体3の回転数を 1300rpm として、処理時間の合計を20分間とした。本実施例では、イブプロフェン 4g を投入して複合化処理を5分間行う操作を4回繰り返すことにより、合計20分間の複合化処理を行った。すなわち、微結晶セルロース 40g に、イブプロフェンを 4g ずつ4回に

分けて投入し、イブプロフェンを投入する毎に 5 分間の複合化処理を行い、合計 20 分間の複合化処理により、薬物含有複合粒子を調製した。なお、本実施例においては、粉体処理装置として、図 1 に基づいて説明したような構造のメカノフュージョン（登録商標、ホソカワミクロン株式会社製）システムを用いた。

図 3（a）は複合化前の微結晶セルロースの画像（150 倍）を示し、同図（b）は複合化前のイブプロフェンの画像（2500 倍）を示し、同図（c）は微結晶セルロースとイブプロフェンとを複合化して得られた薬物含有複合粒子の画像（150 倍）を示し、同図（d）は該薬物含有複合粒子の断面の画像（150 倍）を示す。なお、上記した画像の倍率は電子顕微鏡による撮影時の倍率を示すものである。また、以下の実施例においても画像の倍率を説明する場合は、本実施例と同様に撮影時の倍率を用いることとする。

同図（c）および同図（d）に示すように、上記微結晶セルロースと上記イブプロフェンとを複合化することにより、微結晶セルロースの表面全体がイブプロフェンにより覆われた薬物含有複合粒子が得られることが分かる。

〔実施例 2〕

本発明の他の実施例について、図 4 に基づき以下に説明する。粉末原料として、平均粒径 35 μm のジャガイモデンプン 40 g および平均粒径 3 μm のエテンザミド（薬物粉末）16 g を用いたこと、処理温度を 29℃としたこと、および筒状回転体 3 の回転数を 2950 rpm としたこと以外は、実施例 1 と同様にして薬物含有複合粒子を調製した。本実施例においても、実施例 1 と同様に、エテンザミドの投入は 4 g ずつ

4回に分けて行った。なお、エテンザミドは消炎剤である。

図4(a)は複合化前のジャガイモデンプンの画像(1000倍)を示し、同図(b)は複合化前のエテンザミドの画像(2500倍)を示し、同図(c)はジャガイモデンプンとエテンザミドとを複合化して得られた薬物含有複合粒子の画像(1500倍)を示す。

同図(c)に示すように、ジャガイモデンプンとエテンザミドとを複合化処理することにより、ジャガイモデンプンの表面全体がエテンザミドにより覆われた薬物含有複合粒子が得られることが分かる。

〔実施例3〕

10 本発明の他の実施例について図5～図7に基づき以下に説明する。粉末原料として、平均粒径 $20\mu\text{m}$ のトウモロコシデンプン35g、および平均粒径 $3\mu\text{m}$ のエテンザミドと平均粒径 $0.015\mu\text{m}$ の微粒子酸化チタンとを1:1の重量比で混合した混合物14gを用いたこと、処理温度を 29°C としたこと、筒状回転体3の回転数を 3500rpm としたこと以外は実施例1と同様にして薬物含有複合粒子を調製した。なお、本実施例においても、実施例1と同様に上記混合物の投入は3.5gずつ4回に分けて行った。また、上記エテンザミドと微粒子酸化チタンとを混合した混合物は、薬物粉末を複数回に分けて投入した場合の膜の構造を調べることを目的として用いた。

20 図5(a)は複合化前のトウモロコシデンプンの画像(2500倍)を示し、同図(b)は複合化前のエテンザミドの画像(2500倍)を示し、同図(c)はトウモロコシデンプンと、エテンザミドおよび微粒子酸化チタンの混合物とを複合化して得られた薬物含有複合粒子の画像(2500倍)を示す。

同図（c）に示すように、複合化によって、トウモロコシデンプンの表面全体が上記混合物により覆われている薬物含有複合粒子が形成されることが分かる。

5 また、同図（a）と同図（c）との比較により、複合化の処理により、トウモロコシデンプンは、その突起部がとれて球に近い形状になっていることが分かる。すなわち、複合化により、トウモロコシデンプンは、その表面に上記混合物の層が形成されるとともに球形化されていることが分かる。

10 図6は、トウモロコシデンプンと上記混合物とを複合化して得られた薬物含有複合粒子の断面の画像（2000倍）を示す。また、図7は図6に示した薬物含有複合粒子の表面付近の断面の画像（30000倍）を示す。図6および図7には、トウモロコシデンプンの表面には、上記混合物の投入回数に対応する4つの層が形成されていることが示されている。すなわち、複合化の際に粉末原料を複数回に分けて投入することにより、投入回数に応じた数の層が形成される。したがって、異なる種類の粉末原料を順に投入することにより、種類の異なる複数の粉末原料の層を形成できることが分かる。

〔実施例4〕

20 本発明の他の実施例について図8および図9に基づき以下に説明する。粉末原料として、平均粒径 $10\mu\text{m}$ のポリメタクリル酸メチル（PMM A）30gおよび平均粒径 $3\mu\text{m}$ のエテンザミド（薬物粉末）6gと平均粒径 $0.015\mu\text{m}$ の微粒子酸化チタン6gとの混合物を用いて、処理温度 33°C において、筒状回転体3の回転数を4800rpmとし、上記混合物を1度に投入し、処理時間を20分間として複合化を行った。

なお、複合化に用いる処理装置としては実施例 1 と同じものを用いた。

図 8 (a) は複合化前のポリメタクリル酸メチルの画像 (3000 倍) を示し、同図 (b) は複合化前のエテンザミドの画像 (2500 倍) を示し、同図 (c) はポリメタクリル酸メチルと、エテンザミドおよび微
5 粒子酸化チタンの混合物とを複合化して得られた薬物含有複合粒子の画像 (3000 倍) を示す。

同図 (c) に示すように、上記した複合化処理によって、ポリメタクリル酸メチルの表面全体が上記混合物の層により覆われている薬物含有複合粒子が形成されている。

10 図 9 は本実施例の薬物含有複合粒子を切断した切断面の画像 (5000 倍) を示す。同図に示すように、ポリメタクリル酸メチルの表面には、上記エテンザミドと微粒子酸化チタンの混合物の均一な厚さの層が形成されていることが分かる。

〔実施例 5〕

15 本発明の他の実施例について図 10～図 14 に基づき以下に説明する。
薬物粉末を含む 2 種以上の粉末原料を複合化して得られた薬物含有複合粒子が薬剤として機能を発揮するためには、複合化によって薬物に化学的な変化が生じないこと、すなわち複合化処理により薬物に変質しないことが必要である。そこで、複合化前および複合化後において、薬物の
20 紫外線吸収スペクトル (UV スペクトル)、X 線回折および融点を測定し、複合化が薬剤に与える影響を調べた。

粉末原料として、平均粒子径が $290\ \mu\text{m}$ の微結晶セルロース $40\ \text{g}$ と、平均粒子径が $27\ \mu\text{m}$ のイブプロフェン (薬物粉末) $16\ \text{g}$ とを用いて、筒状回転体 3 の回転数を $1300\ \text{rpm}$ として、複合化処理を 2

0 分間行い薬物含有複合粒子を調製した。なお、本実施例においては、複合化の際の処理温度を 26℃、66℃、および 84℃として、処理温度の異なる 3 種類の薬物含有複合粒子を調製した。なお、粉体処理装置としては、実施例 1 と同じものを用いた。

- 5 上記のようにして調製された薬物含有複合粒子からメタノール抽出されたイブプロフェンの紫外線吸収スペクトルを測定し、複合化前のイブプロフェンの紫外線吸収スペクトルと比較した結果を図 10 に示す。図 10 はメタノール抽出液の懸濁による影響を除外するために、メタノール抽出液を濾過した後に測定をした結果を示す。複合化後のイブプロフェンの紫外線吸収スペクトルは、処理温度に関わらず複合化処理前のイブプロフェンの紫外線吸収スペクトルと同じであることが図 10 に示されている。すなわち、複合化処理後においても、イブプロフェンは処理前と同じ構造を有していること、つまり複合化処理によってイブプロフェンが化学的に変化していないことが分かる。
- 10 また、複合化が微結晶セルロースおよびイブプロフェンの結晶性に対して与える影響を調べた結果を図 11 および図 12 に示す。図 11 は複合化前の微結晶セルロースおよびイブプロフェンの X 線回折の測定結果を示し、図 12 は両者を単純混合したものの X 線回折の測定結果、および複合化して得られた薬物含有複合粒子の X 線回折の測定結果を示す。
- 15 図 12 に示すように、薬物含有複合粒子の X 線回折の測定結果は、微結晶セルロースとイブプロフェンとを単純混合したものの X 線回折の測定結果と同じであり、同図中に C で示した微結晶セルロースの結晶性に起因するピーク、および I で示したイブプロフェンの結晶性に起因するピークが出現する角度はいずれも同じである。これにより、複合化によ
- 20

って、微結晶性セルロースおよびイブプロフェンの結晶性は変化しないことが分かる。なお、上記単純混合とは、微結晶性セルロースとイブプロフェンとを室温で手混合する処理をいう。

また、図 1 3 の示差熱分析の結果より、イブプロフェンの融点は、単純混合したもの、処理温度 2 6 °C で複合化したもの、処理温度 6 6 °C で複合化したもののいずれも融点が変わっていないことが示されている。このことから、複合化によってイブプロフェンは変化しないことが分かる。

図 1 4 に複合化がイブプロフェンの溶出率に与える影響を測定した結果を示す。溶出率の測定は、処理温度 2 6 °C で複合化を行った薬物含有複合粒子と、単純混合したものと、複合化していないものについて行った。ここで、溶出率は水中のイブプロフェンのうち水に溶解しているものの割合を示す。

同図に示すように、複合化処理して得られた薬物含有複合粒子は、試験開始直後からイブプロフェンの溶出率が高く、溶出時間 1 0 0 0 秒以降にはほぼ 1 0 0 % に達しており、単純混合したものおよびイブプロフェンのみのものの溶出率と比較して非常に大きい。これは、薬物含有複合粒子を構成するイブプロフェンは、複合化の際に強力な圧縮力、剪断力を受けてその粒径が非常に小さくなることにより、水との接触面積が大きくなるためと考えられる。なお、微結晶セルロースとイブプロフェンとを単純混合することによっても分散性の向上によりイブプロフェンの溶出率が向上するが、同図に示すように、その程度は限られていることが分かる。

〔実施例 6〕

本発明の他の実施例について図 1 5 ~ 図 1 7 に基づき以下に説明する。
複合化前と複合化後におけるフーリエ変換赤外線吸収スペクトル (F T
- I R スペクトル) の測定を行って、複合化処理が薬物粉末に与える影
響を調べた。本実施例においては、粉末原料並びに、複合化に用いる処
5 理装置としては実施例 1 と同じものを同条件で用いた。

上記複合化処理により得られた薬物含有複合粒子、微結晶セルロース
およびイブプロフェンについて、F T - I R スペクトルを測定した結果
を、図 1 5 ~ 図 1 7 に示す。これらにより、図 1 5 に示された薬物含有
複合粒子の F T - I R スペクトルのピークは、全て図 1 6 または図 1 7
10 の F T - I R スペクトル中に存在するものであることが分かる。

すなわち、薬物含有複合粒子の F T - I R スペクトルは、該薬物含有
複合粒子を構成する微結晶セルロースの F T - I R スペクトルとイブプ
ロフェンの F T - I R スペクトルとを足し合わせたものとなっている。
したがって、微結晶セルロースおよびイブプロフェンは複合化処理によ
15 って化学的に変化しておらず、これら以外の新しい物質ができていない
ことが分かる。このように、複合化処理によって薬物に変質しないこと
が、F T - I R スペクトルの測定結果からも確認された。

〔実施例 7〕

粉末原料として、平均粒径 $290\ \mu\text{m}$ の微結晶性セルロース $40\ \text{g}$ と
20 平均粒径 $50\ \mu\text{m}$ のアセトアミノフェノン (薬物粉末) $16\ \text{g}$ とを用い
た以外は、実施例 1 と同様にして、薬物含有複合粒子を調製した。アセ
トアミノフェノンは、実施例 1 と同様に、 $4\ \text{g}$ ずつ 4 回に分けて投入し
た。なお、アセトアミノフェノンは解熱鎮痛剤である。

アセトアミノフェノンの最初の $4\ \text{g}$ を投入した段階の薬物含有複合粒

子の電子顕微鏡写真を撮影した結果、微結晶性セルロースの表面全体がアセトアミノフェノンにより覆われている薬物含有複合粒子が形成されていることが認められた。なお、アセトアミノフェノンを16 g投入した段階において、微結晶性セルロースとアセトアミノフェノンとが複合化していることは、その外観の目視により確認した。

〔実施例 8〕

粉末原料として、平均粒径 $3 \mu\text{m}$ のエテンザミド（薬剤粉末）12 g と平均粒径 $0.015 \mu\text{m}$ の微粒子酸化チタン 5.14 g とを用いて、処理温度を 13.8°C 、筒状回転体 3 の回転数を 5000rpm 、処理時間を 10 分間として複合化を行い、薬物含有複合粒子を調製した。なお、複合化に用いる処理装置としては実施例 1 と同じものを用いた。このようにして、エテンザミドと微粒子酸化チタンとを複合化することができた。

〔実施例 9〕

15 粉末原料として、平均粒径 $5 \mu\text{m}$ の乳糖 20 g と平均粒径 $3 \mu\text{m}$ のイブプロフェン（薬剤粉末）8 g とを用いて、処理温度を 20°C 、筒状回転体 3 の回転数を 4700rpm 、処理時間を 20 分間として薬物含有複合粒子を調製した。イブプロフェンは、実施例 1 と同様、2 g ずつ 4 回に分けて投入した。なお、複合化に用いる処理装置としては実施例 1 と同じものを用いた。このようにして、乳糖とイブプロフェンとを複合化することができた。

〔実施例 10〕

粉末原料として、平均粒径 $3 \mu\text{m}$ のイブプロフェン（薬剤粉末）12 g と平均粒径 $0.015 \mu\text{m}$ の微粒子酸化チタン 5.1 g とを用いて、

処理温度を20℃、筒状回転体3の回転数を5600rpm、処理時間を10分間として複合化を行い、薬物含有複合粒子を調製した。なお、複合化に用いる処理装置としては実施例1と同じものを用いた。このようにして、イブプロフェンと微粒子酸化チタンとを複合化することができ

5 きた。

以上のように、本発明の薬物含有複合粒子の製造方法は、薬物粉末を含む2種以上の粉末原料よりなる混合物に圧縮力および剪断力を加えて複合化するものである。

それゆえ、バインダーを用いることなく薬物粉末を他の粉末原料と複
10 合化することができる。これにより、薬物粉体の安定性を低下させることなく、短時間で薬物含有複合粒子を製造することができるという効果を奏する。

また、上記混合物は賦型剤粉末を含むものであってもよい。これにより、上記薬物粉末と賦型剤粉末とを複合化することにより、例えば、製
15 剤化する際の取り扱い性が良好な薬物含有複合粒子を製造できるという効果を奏する。

本発明の薬物含有複合粒子の製造方法は、上記賦型剤粉末は、セルロース類とデンプン類とからなる群より選ばれるものであることが好ましい。

20 本発明の薬物含有複合粒子の製造方法は、上記賦型剤粉末の平均粒径が、上記薬物粉末の平均粒径の1倍以上10000倍以下であることが好ましい。

また、上記賦型剤粉末の平均粒径が、1μm以上5000μm以下であることが好ましく、上記薬物粉末の平均粒径が、0.01μm以上5

00 μm 以下であることが好ましく、上記薬物含有複合粒子中の上記薬物粉末の含有率が、0.01重量%以上90重量%以下であることが好ましい。

これにより、上記賦型剤粉末と上記薬物粉末との複合化をより確実に
5 行うことができる。

また、本発明の薬物含有複合粒子の製造方法は、上記薬物粉末が、解熱鎮痛剤または消炎剤であってもよい。

〔実施の形態2〕

本実施の形態においては、平均粒径が100nm未満であるナノオーダーの粒子（ナノ粒子）を含む薬物含有複合粒子の製造方法、特にドラ
10 ッグデリバリーシステム等に応用可能な、薬物を含有する複合粒子を好適に製造できる薬物含有粒子の製造方法について説明する。

平均粒径が1000nm未満、すなわち平均粒径が1 μm より小さいナノオーダーの微粉体、すなわちナノ粒子は、従来のミクロンサイズの
15 微粉体に比べて、比表面積や活性度が極めて大きく、様々な物性が劇的に変化し、あらゆる分野で製品性能特性の画期的な向上をもたらす可能性が高い。特に、医薬品・医療品分野における製剤技術の分野では、ナノ粒子の応用範囲は非常に広いものとなっている。

具体的には、まず、ナノ粒子は非常に粒子径が小さい。そのため、例
20 えば、注射剤においては、末端毛細血管の直径が約4 μm 程度であることから、固形の薬物をナノ粒子化すれば、静脈注射を行っても血栓の発生を回避できる。また、筋肉注射や皮下注射でも炎症や腫瘍形成等を減少させることが可能である。

さらに、ナノ粒子は比表面積が大きいことから、表面エネルギーの増

加をもたらし、その結果、ナノ粒子は高反応性を示すことになる。それゆえ、薬物の経口、経肺投与においては、薬物のナノ粒子化により、生体内での薬物の透過性や吸収部位到達性を向上できるとともに、ナノ粒子は生体膜の表面に強く付着し易いため、薬物の吸収部位滞留性等が増大し、その結果、薬物の吸収性を増大させることが可能となる。

したがって、ナノ粒子は、ドラッグデリバリーシステム（Drug Delivery System、薬物送達システム、以下DDSと略す）の開発においても非常に注目されている。

ところが、上記ナノ粒子の高反応性は、ナノ粒子の利点となる反面、ナノ粒子の不安定化を招くことにもなる。それゆえ、投与前後のナノ粒子薬物の安定性が低下する等の問題が生じる。

そこで、従来、ナノ粒子を、化学的方法や物理化学的方法を用いて複合化することで、ナノ粒子薬物の安定性を向上させる技術が開発されている。具体的には、例えば、球形晶析法を用いて、薬物と高分子とをコンポジット化することで、高分子ナノ粒子を形成している。なお、上記高分子としては、生体分解性や生体適合性に優れる高分子が好ましく用いられる。

ところで、ナノ粒子の高反応性は、ナノ粒子の強い表面付着性に寄与するが、この強い表面付着性は、ナノ粒子同士の付着・凝集も招くことになる。それゆえ、ナノ粒子の流動性は非常に低い。しかも、ナノ粒子は超微粒子であるため、従来のマイクロオーダーの微粒子よりも嵩高くなる。それゆえ、ナノ粒子の取扱性（ハンドリング性）が低下するという問題が生じる。

上記球形晶析法のようなナノ粒子の複合化技術は、ナノ粒子そのもの

の安定性を十分に高めるものであるが、安定化したナノ粒子の取扱性を十分に高める技術ではない。

例えば、薬物を投与する場合には、投与後の薬物の挙動が重要になるのは当然であるが、その薬物自体が、投与前に取り扱い難いものであれば、いくら優れたドラッグデリバリー機能を発揮できても、医薬品としての完成度は低いものになってしまう。例えば、経肺製剤の場合、吸入器に薬物粉末を充填供給するが、薬物粉末がナノ粒子であれば、流動性が低いため、充填供給を容易かつ簡素に実施することができない。

また、ナノ粒子の高反応性は、加熱や機械的応力（加圧、剪断）による優れた成膜・融着性等の特性を発揮できるため、これら特性（機能）を活用した新素材開発も可能である。しかしながら、ナノ粒子の取扱性が低ければ、上記新素材の開発にも影響を与えることになる。

一般に、疎水性で帯電性を有する粉末の場合は造粒が困難であることが知られているが、ナノ粒子の場合、非常に微小な粒子であるので、粒子設計上、このような微小な粒子を、使用時または使用後に良好に分散できるように造粒することは非常に困難となっている。

本発明は、上記課題に鑑みなされたものであって、その目的は、ナノ粒子の利点を損なうことなく取扱性を向上させ、DDS等の各種医薬品分野に好適に応用できる複合粒子の製造方法を提供することにある。

本発明者らは、上記課題に鑑み鋭意検討した結果、自然に凝集し易いナノ粒子の問題点を利用して、逆に、ナノ粒子同士を、使用時に分散可能なように人為的に凝集させることにより、ナノ粒子の利点を損なわずにその取扱性を向上させ得ることが可能であることを見出し、本発明を完成するに至った。

本発明の実施の一形態について、図1、図2および図18ないし図21に基づいて以下に説明する。なお、本発明はこれに限定されるものではない。

5 本実施の形態にかかる薬物含有複合粒子の製造方法は、ナノ粒子を含む一次粒子を形成し、さらに、この一次粒子同士が可逆的に集合するように、該一次粒子を複合化させる方法である。上記一次粒子同士を可逆的に集合させるように複合化する方法としては、流動層乾燥造粒法または乾式機械的粒子複合化法を用いることが非常に好ましい。

10 本発明にかかる薬物含有複合粒子の製造方法は、各種新素材の開発等幅広い分野に好適に用いられるが、中でも、特に医薬品用途、例えば、本実施の形態で例に挙げるように、経肺製剤のような粉末の薬剤を製造する用途等に好適に用いることができる。なお、以下の説明では、説明の便宜上、薬物含有複合粒子を、適宜、複合粒子と略して表現する。

15 本発明におけるナノ粒子とは、平均粒径が1000nm未満の粒子、すなわちナノオーダーの微粒子を指し、ナノスフェア、またはナノパーティクルとも表現される粒子である。なお、平均粒径が1000nm以上、すなわち平均粒径が1μm以上の粒子はミクロン粒子と表現する。

20 本発明におけるナノ粒子の材質は、ナノ粒子化できる物質であれば特に限定されるものではない。本実施の形態では、本発明の一利用分野として、薬物のナノ粒子を例に挙げて説明するが、勿論、他の物質のナノ粒子を用いても構わないことは言うまでもない。すなわち、本実施の形態では、上記ナノ粒子として、薬物粉末を用いる。薬物のナノ粒子を用いることで、後述するように、本発明にかかる製造方法を、DDS用の医薬品の製造等に好適に用いることができる。

本発明におけるナノ粒子の製造方法としては、目的の物質を、1000 nm未満の平均粒径を有する粒子に加工することができる方法であれば特に限定されるものではないが、本発明では、特に薬物をナノ粒子化する場合には、球形晶析法を用いることが非常に好ましい。

- 5 球形晶析法は、化合物合成の最終プロセスにおける結晶の生成・成長プロセスを制御することで、球状の結晶粒子を設計し、その物性を直接制御して加工することができる方法である。球形晶析法には、晶析する結晶の生成・凝集機構の違いによって球形造粒法（SA法）と、エマルジョン溶媒拡散法（ESD法）とに分けることができる。
- 10 SA法は、二種類の溶媒を用いて薬物結晶を析出させて、球形造粒結晶を形成する方法である。具体的には、まず、目的の薬物を溶解し難い貧溶媒と、該薬物を良好に溶解でき、かつ貧溶媒にも混和拡散できる良溶媒とを準備する。そして、良溶媒に溶解させた薬物溶液を、攪拌下、貧溶媒中に滴下する。このとき、良溶媒の貧溶媒への移行や温度効果等
- 15 による溶解度の低下を利用することで、図19（a）の最左図に示すように、薬物の結晶51が系内に析出する。

- さらに、系内に、薬物と親和性を有し貧溶媒には混和しない少量の液体（液体架橋剤）を添加すると、図19（a）の最左図に示すように、液体架橋剤52が遊離する。そして、結晶51の間に架橋が形成され、
- 20 界面張力および毛細管力により、図19（a）の左から2番目の図に示すように、非ランダムに結晶51が凝集し始める。なお、この状態をファニキュラー状態という。

ファニキュラー状態の系に対して、さらに機械的剪断力を加えると凝集した結晶51は圧密化され、図19（a）の左から3番目の図に示す

ように、略球状の造粒物 5 3 となる。なお、この状態をキャピラリー状態という。キャピラリー状態の造粒物 5 3 がランダムに合一することで、図 1 9 (a) の最右図に示すように、最終的な球形造粒結晶 5 4 が形成される。

5 上記良溶媒および貧溶媒の種類、並びに液体架橋剤 5 2 の種類は、目的となる薬物の種類等に応じて決定されるものであり特に限定されるものではない。また、結晶析出時の条件や機械的剪断力の加え方も特に限定されるものではなく、目的となる薬物の種類や、球形造粒結晶 5 4 の粒径（本発明の場合ナノオーダー）等に応じて適宜決定すればよい。

10 E S D 法も、二種類の溶媒を用いる方法であるが、S A 法とは異なり、エマルジョンを形成してから、良溶媒と貧溶媒との相互拡散を利用して薬物を球状に結晶化させる方法である。具体的には、まず、良溶媒中に溶解した薬物溶液を攪拌下、貧溶媒中に滴下する。このとき、薬物と良溶媒とが親和性を持つため、良溶媒の貧溶媒への移行が遅れ、図 1 9
15 (b) の左図に示すように、エマルジョン滴 5 5 が形成される。

そして、図 1 9 (b) の中図に示すように、エマルジョン滴 5 5 の冷却、並びに、良溶媒および貧溶媒の相互拡散（図中黒矢印が良溶媒の拡散、白矢印が貧溶媒の拡散を示す）により、エマルジョン滴 5 5 内で、薬物の溶解度が低下していき、図 1 9 (b) の右図に示すように、薬物
20 の球形結晶粒子 5 6 が、エマルジョン滴 5 5 の形状を保持したまま析出、成長する。

上記良溶媒および貧溶媒の種類についても、S A 法と同様、目的となる薬物の種類等に応じて決定されるものであり特に限定されるものではない。また、エマルジョンの形成条件や結晶析出時の冷却条件等も特に

限定されるものではなく、目的となる薬物の種類や、球形結晶粒子 55 の粒径（本発明の場合ナノオーダー）等に応じて適宜決定すればよい。

上記球形晶析法では、物理化学的な手法でナノ粒子を形成でき、しかも得られるナノ粒子が略球形であるため、均質なナノ粒子を、触媒や原料化合物の残留といった問題を考慮する必要なく、容易に形成することができる。また、DDS用途では、薬物を生体適合性の高分子等で修飾する場合があるが、球形晶析法では、良溶媒に薬物と高分子とを溶解させるだけで、複合化されたナノ粒子を形成することができるので、非常に好ましい。

10 上記球形晶析法によりナノ粒子化される薬物の具体的な種類としては、特に限定されるものではない。例えば、解熱鎮痛消炎剤、ステロイド系消炎剤、抗腫瘍剤、冠血管拡張剤、末梢血管拡張剤、抗生物質、合成抗菌剤、抗ウィルス剤、鎮けい剤、鎮咳剤、去たん剤、気管支拡張剤、強心剤、利尿剤、筋弛緩剤、脳代謝改善剤、マイナートランキライザー、メジャー
15 、メジャーートランキライザー、 β -ブロッカー、抗不整脈剤、痛風治療剤、血液凝固阻止剤、血栓溶解剤、肝臓疾患用剤、抗てんかん剤、抗ヒスタミン剤、鎮吐剤、降圧剤、高脂血症用剤、交感神経興奮剤、経口糖尿病治療剤、経口抗癌剤、アルカロイド系麻薬、ビタミン剤、頻尿治療剤、アンジオテンシン変換酵素阻害剤などが挙げられる。

20 本発明にかかる薬物含有複合粒子の製造方法では、例えば、上述したようにして形成されたナノ粒子を用い、該ナノ粒子をさらに造粒する。ここで、本発明では、上記ナノ粒子をそのまま用いてもよいが、ナノ粒子を含む一次粒子を形成してから、さらに二次造粒することがより好ましい。

例えば、本発明は、ドライパウダー型の経肺製剤の製造に利用することができる。ここで、経肺製剤では、薬物粉末をいったん吸入器（ドライパウダー噴射デバイス）に充填供給してから、口腔内に向けて噴射する。

- 5 ところが、ナノ粒子は非常に微細なため、流動性が低い等の取扱性の低下を招く。そのため、薬物粉末がナノ粒子であれば、吸入器への薬物粉末の充填供給を容易かつ簡素に実施することができない。しかも、口腔内で複合粒子が崩壊して直接ナノ粒子を生じるよう設計しても、実際には、良好にナノ粒子にまで分散できず、一部は凝集したままとなるお
- 10 それがある。それゆえ、薬物を良好に肺まで送達することができない場合が生じる。

- そこで、口腔から肺に到達するまでは、例えばミクロン粒子としておき、肺に到達して初めてナノ粒子化すれば、噴射時に、均質なミクロン粒子を良好に空気中に分散できるため、肺への薬物の到達率を高めるこ
- 15 とができるとともに、肺に沈着した時点でナノ粒子化するので、肺からの薬物の吸収性を向上させることができるため好ましい。それゆえ、経肺製剤では、ブランルカスト水和物等の抗喘息薬やステロイド剤等の抗アレルギー薬のような肺へ直接投与することが好ましい薬物だけでなく、インスリンやカルシトニン等のペプチド系薬物をも利用することがで
- 20 きる。

しかも、球形晶析法を用いて、各種生体適合性高分子で修飾されたナノ粒子をさらに複合化させれば、得られる複合粒子（高分子ナノコンポジット粒子）は、肺への沈着性を向上させ得る等、DDS用の医薬品としても利用可能となる。

そこで、本実施の形態では、ナノ粒子を含む一次粒子を造粒し、さらに、この一次粒子を二次造粒するという工程を経ることが好ましい。すなわち、本発明では、平均粒径が1000nm未満であるナノ粒子を含む一次粒子を形成するナノ粒子凝集体形成工程と、上記一次粒子同士が
5 可逆的に集合するように、該一次粒子を複合化させる複合化工程とを含んでいることが好ましい。

上記2つの工程を含んでいれば、ナノ粒子を含む一次粒子同士を、分散および集合が可能なように複合化させているので、一次粒子の凝集状態を制御することになる。そのため、得られる複合粒子を、使用時に、
10 ナノ粒子を含む一次粒子にまで崩壊させ得るように複合粒子を設計することが可能になる。

これにより、使用前には、複合粒子の平均粒径がナノオーダーよりも大きいため、嵩高くなく流動性に優れた状態にできるとともに、使用時（使用後）には、ナノ粒子の機能を発揮できるように、複合粒子を一次
15 粒子にまで崩壊させて使用することが可能となる。それゆえ、ナノ粒子の利点を損なうことなくその取扱性を向上させることができる。

例えば、図20に示すように、経肺製剤では、薬物のナノ粒子を含む一次粒子61を複合化して複合粒子62を形成し、この複合粒子62を吸入器40に充填供給する。複合粒子62は数十 μ m程度の平均粒径に
20 できるので、その流動性や取扱性が向上し、吸入器40に容易かつ簡素に充填供給することができる。また、噴射時には容易に一次粒子61に崩壊・分散するので、微細な一次粒子61となって気道を通過して肺に確実に到達することになる。

ここで、前述したように、上記一次粒子は、複数のナノ粒子を凝集さ

せてなるナノ粒子凝集体であることが好ましい。該ナノ粒子凝集体の凝集状態を適宜制御すれば、複合粒子が、一次粒子であるナノ粒子凝集体まで崩壊した後、さらにナノ粒子にまで崩壊させることができる。それゆえ、大きな粒径を有する複合粒子を、使用時にナノ粒子そのものとして使用することが可能になる。その結果、ナノ粒子の利点を十分に生かした上で、その取扱性を向上させることができる。

さらに前述したように、特に薬物をナノ粒子化する場合には、球形晶析法を用いることが好ましいため、本発明にかかる薬物含有複合粒子の製造方法は、上記ナノ粒子を球形晶析法により形成するナノ粒子形成工程を含むことが好ましい。球形晶析法では、晶析と造粒とを同時に実施することができるので、高品質のナノ粒子を形成できるだけでなく、ナノ粒子の設計性も向上させることができる。

経肺製剤の製造と使用とを例に挙げて、上記各工程を含む本発明の製造方法の流れを説明する。

まず、ナノ粒子形成工程にて、球形晶析法で前述したようにナノ粒子を形成する（図 19 (a)・(b) 参照）。次に、図 21 に示すように、一次粒子形成工程にて、ナノ粒子を凝集させ、一次粒子としてのナノ粒子凝集体 61 を形成する。一次粒子形成工程で実施される一次造粒方法としては、特に限定されるものではないが、好ましくは、後述する流動層乾燥造粒法を用いる。

上記ナノ粒子凝集体 61 は、図 21 に示すように、ナノ粒子 60 のみを凝集させてなる非キャリア型のナノ粒子凝集体 61 a であってもよいし、一次キャリア 59 を介してナノ粒子 60 を凝集させてなるキャリア型のナノ粒子凝集体 61 b であってもよい。

上記一次キャリア 59 としては、生体に親和性を有しているか、生体内で特に悪影響を及ぼさずに、ナノ粒子 60 を凝集させることができる材質であれば特に限定されるものではないが、特に生体内で用いる場合には、水溶性の化合物を用いることが好ましい。これによって、生体内
5 で恒常的に維持される湿度からナノ粒子凝集体 61 b が吸湿（吸水）して、容易にナノ粒子 60 まで崩壊する。

本発明では、例えば、後述する複合化工程で説明する流動層乾燥造粒法によりキャリア型のナノ粒子凝集体 61 b を形成することができるので、後述する各種結合剤を好適に用いることができる。もちろん、他の
10 方法によりキャリア型のナノ粒子凝集体 61 b を形成してもよい。

また、上記一次粒子は、ナノ粒子凝集体 61 に限定されるものではなく、ナノ粒子 60 とミクロン粒子との凝集体であってもよい。あるいは、薬物を含むナノ粒子 60 で表面改質した薬物粉末であってもよい。つまり、本発明で用いられる一次粒子は、ナノ粒子 60 を含んでおり、最終的な分散でナノ粒子 60 が生じる粒子となっていればよい。
15

次に、複合化工程にて、上記ナノ粒子凝集体 61 を二次造粒、すなわち複合化して複合粒子 62 を製造する。ここで、上記複合化工程としては、本発明では、流動層乾燥造粒法または乾式機械的粒子複合化法を用いることが非常に好ましい。これによって、ナノ粒子 60 の構造を損な
20 うことなくナノ粒子 60 を凝集させてなるミクロン粒子（複合粒子 62）を得ることができる。

なお、流動層乾燥造粒法では、結合剤 64 を用いて二次造粒された結合剤凝集型の複合粒子 62 a が得られ、乾式機械的粒子複合化法では、キャリア粒子 63（上記一次造粒時の一次キャリア 59 とは別）を用い

て二次造粒されたキャリア型の複合粒子 6 2 b が得られる。

上記複合化工程で得られた複合粒子 6 2 は、ナノ粒子 6 0 を含む一次粒子、好ましくはナノ粒子凝集体 6 1 同士を、分散および集合が可能なように複合化させている。そのため、例えば上記経肺製剤に利用する場合、薬物のナノ粒子 6 0 を含む複合粒子 6 2 を、吸入器に仕込んでから、口腔内に上記複合粒子 6 2 を噴射させると、図 2 1 に示すように、噴射時に複合粒子 6 2 が良好に崩壊することにより、図 2 0 に示すように、ナノ粒子凝集体 6 1 が分散して、口腔内から肺へと吸入される。

より具体的には、流動層乾燥造粒法で得られた結合剤凝集型の複合粒子 6 2 a の場合は、結合剤 6 4 による凝集状態が噴射時に良好に崩壊して、ナノ粒子凝集体 6 1 が生じ、乾式機械的粒子複合化法で得られたキャリア型の複合粒子 6 2 b の場合は、キャリア粒子 6 3 の表面に付着することによる凝集状態が噴射時に良好に崩壊して、ナノ粒子凝集体 6 1 が生じる。

上記複合粒子 6 2 の平均粒径はナノオーダーよりも十分に大きく、例えば、数十～数百 μm であれば、該複合粒子 6 2 は嵩高くなく流動性に優れた状態にできるため、経肺製剤として、吸入器に仕込む際等の取扱性が向上する。しかも、使用時には、十数 μm 程度以下、好ましくは 0.01 μm ～ 15 μm 程度のナノ粒子凝集体 6 1（一次粒子）に崩壊・分散し、良好に肺まで吸入される。

さらに、肺では、いったんミクロン粒子であるナノ粒子凝集体 6 1 として沈着するが、肺内の湿度によりナノ粒子凝集体 6 1 が吸水したり一次キャリア 5 9 が溶解したりすることで、該ナノ粒子凝集体 6 1 は容易にナノ粒子 6 0 まで崩壊・再分散する。そのため、ナノ粒子 6 0 の高反

応性により、肺内での薬物の透過性や吸収部位到達性、吸収部位滞留性等が向上し、その結果、薬物の吸収性を増大させることが可能となる。

このように、本発明にかかる製造方法を用いれば、ナノ粒子60の利点を損なうことなくその取扱性を向上させることができる。

- 5 次に、上記複合化工程で好ましく用いられ、さらに一次粒子形成工程でも用いることが可能な、流動層乾燥造粒法および乾式機械的粒子複合化法について、それぞれ具体的に説明する。

- 10 流動層乾燥造粒法では、具体的には、図18に示すような、流動層乾燥造粒・コーティング型の粉体処理装置11を用いることで、結合剤凝集型の複合粒子62aが得られる。

- 15 上記粉体処理装置11は、図18に示すように、大略的に、略円筒形状の空間である上方部位と、同じく略円筒形状の空間で上方部位よりも内径の小さい下方部位と、上方部位および下方部位をつなぎ、内径が連続的に変化し、かつ断面が略台形状の中部位との3つの空間が一体化してなる流動層空間13を内部に有するケーシング12、該ケーシング12の最下部に設けられ、上方の流動層空間13に対して液体原料を噴射可能とするスプレーノズル14、流動層空間13の上方部位において、
20 下方側に突出する2つのバッグフィルタ15a・15b、図示しない液体原料供給部、および、同じく図示しない、流動層空間13に乾燥・流動化用エアーを供給するエアー供給部を備えている。

上記粉体処理装置11では、はじめ何もない流動層空間13内に、液体原料を噴霧することで、粒子の凝集造粒とレイヤーリング造粒との繰り返しにより、顆粒状の粉体を形成することができる。それゆえ、装置構成が簡単で製造プロセスを簡素化できる上に、良質の顆粒を製造でき

、しかも顆粒を製造する場合に、シード粒子の投入が必要ないという利点がある。

本発明では、上記凝集造粒およびレイヤーリング造粒を利用して、ナノ粒子またはナノ粒子凝集体を分散・懸濁させた液体原料を流動層空間
5 13内に噴射して、これらナノ粒子60またはナノ粒子凝集体61をシード粒子とする。また、液体原料として結合剤64を用いることで、ナノ粒子60を凝集させてナノ粒子凝集体61を形成したり、ナノ粒子凝集体61を凝集させて本発明にかかる複合粒子62を製造したりすることができる。

10 具体的には、まず、図18の左図に示すように、液体原料供給部から供給された上記液体原料（図中矢印S）を流動層空間13内に噴射する。噴霧供給された液体原料のスプレーミスト径は10 μ m程度と極めて微小な液滴であるため、液体原料は流動層空間13を上昇していく過程で瞬間的に固化されて、微粒子65となって、流動層空間13上方のバ
15 ッグフィルタ15a・15bに捕集される。

ここで、上記微粒子65は、シード粒子がナノ粒子60の場合、該ナノ粒子60の周囲に結合剤64（すなわち一次キャリア59）が付着した構成となる。また、シード粒子がナノ粒子凝集体61の場合は、該ナノ粒子凝集体61の周囲に結合剤64が付着した構成となる。

20 上記バグフィルタ15a・15bでは、パルスジェット逆洗方式により、間欠的に微粒子65をケーシング12の下方のスプレーゾーン14aに払い落とす。このスプレーゾーン14aは、スプレーノズル14から液体原料が噴射される領域であるため、ここで微粒子65の表面に液体原料が付着し、凝集しつつ成長して顆粒66になる。この過程が凝

集造粒である。

ここで、上記顆粒 6 6 は、シード粒子がナノ粒子 6 0 の場合、該ナノ粒子 6 0 が結合剤 6 4（すなわち一次キャリア 5 9）を介して凝集したナノ粒子凝集体 6 1 となる。また、シード粒子がナノ粒子凝集体 6 1 の場合は、該ナノ粒子凝集体 6 1 が結合剤 6 4 を介して二次凝集した、本発明にかかる複合粒子 6 2 となる。

また、上記凝集造粒と同時に、より大きく成長した顆粒 6 6 に対しては、液体原料がその顆粒 6 6 の表面へ直接付着し、さらに乾燥され固化される。これによって、顆粒 6 6 はさらに成長する。この過程がレイヤーリング造粒である。

このような凝集造粒とレイヤーリング造粒とが継続することで、図 1 8 の中図に示すように、顆粒 6 6 の流動層（図中矢印 F）が流動層空間 1 3 内に形成される。なお、図 1 8 では、バッグフィルタ 1 5 a からバッグフィルタ 1 5 b に向かって流動層が形成されるが、本発明はこれに限定されるものではない。

これ以降に供給された液体原料は、ほぼ全てが顆粒 6 6 の表面に付着して展延し、さらに析出して乾燥される。すなわち、流動層が形成後はレイヤーリング造粒が進展する。そのため、このレイヤーリング造粒の期間を調節することで、顆粒 6 6 の球形化と重量の増加とを制御することが可能となり、図 1 8 の右図に示すように、最終的に、適度な平均粒径を有する顆粒 6 6、すなわちナノ粒子凝集体 6 1 または複合粒子 6 2 が得られる。

なお、粉体処理装置 1 1 は、上記ケーシング 1 2 の内部、すなわち、上記流動層空間 1 3 の雰囲気、液体原料やナノ粒子 6 0 の種類等に応

じて適宜変更することができるものであってもよい。例えば、エアー供給部から、不活性ガスや加熱ガス等の各種のガスをケーシング 1 2 の内部に流入させてもよい。

このように、流動層乾燥造粒法では、流動しているナノ粒子凝集体 6 1 に対して液状の結合剤 6 4 を噴霧しながら乾燥することにより、結合剤 6 4 を介して該ナノ粒子凝集体 6 1 を二次凝集させる。それゆえ、結合剤凝集型の複合粒子 6 2 a を効率的かつ高品位に製造できる。また、同様にして、球形晶析法で得られたナノ粒子 6 0 をシード粒子としてナノ粒子凝集体 6 1 を製造することもできる。

10 それゆえ、流動層乾燥造粒法では、ナノ粒子 6 0 から開始して、ナノ粒子凝集体 6 1 の形成から複合粒子 6 2 の形成まで連続的に実施することができる。そのため、ナノ粒子 6 0 の凝集状態を良好に制御することができ、その結果、ナノ粒子 6 0 の利点を損なうことなく取扱性をより一層向上させることができる。

15 上記流動層乾燥造粒法で用いられる上記ナノ粒子凝集体 6 1 の平均粒径は、 $0.01\ \mu\text{m}$ 以上 $500\ \mu\text{m}$ 以下の範囲内であることが好ましい。これによって、ナノ粒子凝集体 6 1 が二次造粒された複合粒子 6 2 を効率的かつ確実に製造することができる。なお、本発明は経肺製剤の製造に好適に用いることができるが、経肺製剤の場合には、一次粒子すな
20 わちナノ粒子凝集体 6 1 の平均粒径は $0.01\ \mu\text{m}$ 以上 $15\ \mu\text{m}$ 以下の範囲内が好ましい。

また、上記流動層乾燥造粒法で用いられる結合剤 6 4 としては、生体適合性高分子の水溶液を挙げることができる。これにより、ナノ粒子凝集体 6 1 が二次造粒された複合粒子 6 2 の二次造粒状態を制御できる。

特に、ナノ粒子 60 として薬物が用いられる場合には、生体適合性高分子を用いることが好ましい。

上記生体適合性高分子は、薬物の用途等に応じて適宜選択されるものであり、特に限定されるものではないが、例えば、ヒドロキシプロピル
5 メチルセルロースフタレート、キトサン、乳酸・グリコール酸共重合体
等を挙げることができる。また、流動層乾燥造粒法で用いられる液体原料には、水、シード粒子（ナノ粒子 60 またはナノ粒子凝集体 61）、上記各種生体適合性高分子に加えて、各種糖類が添加されてもよい。この
糖類としては、具体的には、例えば、乳糖、白糖、マンニトール、ソル
10 ビトール等のオリゴ糖類等が挙げられる。

次に、乾式機械的粒子複合法では、具体的には、図 1 および図 2 に示すような粉体処理装置 21 を用いる。粉体処理装置 21 については、上記実施の形態 1 において説明したとおりであるので、本実施の形態においては説明を省略する。

15 上記乾式機械的粒子複合法では、被処理物 27 として、一次粒子、すなわちナノ粒子凝集体 61 とキャリア粒子 63 とを混合してなる粒子混合物を用い、この被処理物 27 に対して、圧縮力および剪断力を加えることにより、キャリア粒子 63 の表面に複数のナノ粒子凝集体 61 を付着させることができる。それゆえ、この方法を用いても、複合粒子 6
20 2 を効率的かつ高品位に製造できるだけでなく、ナノ粒子 60 の凝集状態も制御することができる。その結果、ナノ粒子 60 の利点を損なうことなく取扱性をより一層向上させることができる。

上記乾式機械的粒子複合法で用いられる上記ナノ粒子凝集体 61 （一次粒子）の平均粒径は、 $0.01\ \mu\text{m}$ 以上 $500\ \mu\text{m}$ 以下の範囲内で

あり、上記キャリア粒子 6 3 の平均粒径は、 $1\ \mu\text{m}$ 以上 $500\ \mu\text{m}$ 以下の範囲内であることが好ましい。これによって、キャリア粒子 6 3 とナノ粒子凝集体 6 1（一次粒子）との複合粒子 6 2 を効率的かつ確実に製造することができる。なお、本発明は経肺製剤の製造に好適に用いることができるが、経肺製剤の場合には、一次粒子すなわちナノ粒子凝集体 6 1 の平均粒径は $0.01\ \mu\text{m}$ 以上 $15\ \mu\text{m}$ 以下の範囲内が好ましく、キャリア粒子 6 3 の平均粒径は $10\ \mu\text{m}$ 以上 $100\ \mu\text{m}$ 以下の範囲内が好ましい。

上記乾式機械的粒子複合化法で用いられるキャリア粒子 6 3 としては、薬物の用途等に応じて適宜選択されるものであり、特に限定されるものではないが、一般的には、生体適合性高分子、特に、多糖類粉末または親水性高分子粉末が用いられることが好ましい。これにより、キャリア粒子 6 3 とナノ粒子凝集体 6 1（一次粒子）との複合粒子 6 2 の複合状態、すなわちキャリア粒子 6 3 の表面にナノ粒子凝集体 6 1 が付着した状態を良好に制御できる。

上記キャリア粒子 6 3 としては、具体的には、多糖類としては、例えば、微結晶セルロース、メチルセルロース、カルメロースナトリウム、カルメロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース等のセルロース類や、コムギでんぷん、コメデンプン、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、ヒドロキシプロピルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウム、 α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン等のデンプン類等が挙げられる。また、親水性高分子としては、例えば、ポリメタクリル酸メチル（PMMA）等のポリマーが挙げられる。

特に、ナノ粒子 6 0 として薬物が用いられる場合には、多糖類粉末としては、微結晶セルロースや、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン等が好ましく、親水性高分子粉末としては、ポリメタクリル酸メチルが好ましい。

- 5 ここで、本発明にかかる製造方法では、さらに、上記複合化工程の前に、キャリア粒子 6 3 の表面を、流動層乾燥造粒法または乾式機械的粒子複合化法により改質するキャリア粒子表面改質工程を含んでいるとより好ましい。上記キャリア粒子表面改質工程を実施することで、キャリア粒子 6 3 の表面に対する一次粒子（ナノ粒子凝集体 6 1 等）の付着状態を制御することができる。したがって、一次粒子とキャリア粒子 6 3 との分離性を制御することが可能になり、複合粒子 6 2 を一次粒子へ良好に崩壊・分散させることができる。
- 10

- キャリア粒子 6 3 の表面改質では、マクロ的には球状であること、ミクロ的には突起状の起伏（ $\leq 0.1 \mu\text{m}$ ）を有する表面にすることにより、キャリア粒子 6 3 と一次粒子との付着性・分離性を制御することができる。これは、一次粒子との接触点数が多くなり、付着し易くなる一方、各粒子間の接触面積が小さくなり、ファンデルワールス力が減少するので、例えば経肺製剤として用いる場合には、気流中で一次粒子が分離し易くなるためである。
- 15

- 20 それゆえ、上記キャリア粒子表面改質工程で実施される表面改質は、上記マクロ的およびミクロ的な条件を満たす改質であればよい。具体的には、上記流動層乾燥造粒法または乾式機械的粒子複合化法により、キャリア粒子 6 3 の表面を平滑化する改質であってもよいし、キャリア粒子 6 3 と滑沢剤粒子とを上記各手法により複合化させる改質であっても

よい。

キャリア粒子 63 の表面の平滑化は、上記流動層乾燥造粒法または乾式機械的粒子複合法で説明した各粉体処理装置 11 または 21 を用いることで、容易に実施することができる。同様に、キャリア粒子 63 と滑沢剤との複合法についても、上記各粉体処理装置 11 または 21 を用いることで、容易に実施することができる。

上記滑沢剤粒子は、キャリア粒子 63 の表面に付着することによって、キャリア粒子 63 と一次粒子との付着状態（分離性）を制御できる材質からなっていれば特に限定されるものではないが、例えば、一般に滑沢剤として用いられている各種オリゴ糖類や、薬物分野でコート剤として用いられている化合物等を好適に用いることができる。

具体的には、例えば、乳糖、白糖、マンニトール、ソルビトール等のオリゴ糖類；ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプルピルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、結晶セルロース、アラビアゴム、ゼラチン、キトサン、ポリエチレングリコール、乳酸・グリコール酸共重合体等の生体適合性高分子類；炭酸カルシウム、タルク、チタニア（酸化チタン）、シリカ（酸化ケイ素）等の無機化合物類；シュガーエステル、ステアリン酸マグネシウム等の界面活性剤；等が挙げられる。

上記滑沢剤粉末は、ナノ粒子化されているとより好ましい。これによって、上記流動層乾燥造粒法または乾式機械的粒子複合法による複合化を良好に進めることができる。例えば、上記シリカは、コロイダルシリカとして用いられることが好ましく、上記生体適合性高分子類は、球形晶析法により形成される高分子ナノ粒子（高分子ナノスフェア）とな

っていることが好ましい。

このように、本発明は、ナノ粒子を、使用時または使用後に崩壊・分散できるように二次造粒する方法であって、特に、二次造粒のためのナノ粒子や一次粒子の造粒（凝集）に、生体適合性高分子を用いることが

5 非常に好ましい。

換言すれば、本発明は、薬物および生体適合性高分子を含む薬物含有複合粒子の製造方法であって、上記薬物および生体適合性高分子の少なくとも一方を、平均粒径が1000nm未満のナノ粒子化するとともに、該ナノ粒子を含む混合物を、流動層乾燥造粒法または乾式機械的粒子
10 複合化法により複合化させることで、高分子ナノコンポジット粒子を形成する方法であるとも表現できる。

これによって、ナノ構造を有する機能性ミクロン粒子を得ることができるので、例えば、使用時に薬物のナノ粒子を十分に分散させ得る薬物含有複合粒子や、薬物の粒子表面を、生体適合性高分子のナノ粒子で改質してドラッグデリバリー特性を向上させた薬物含有複合粒子を製造
15 することができる。その結果、ナノ粒子の利点を損なわずにその取扱性を向上させた医薬品の製造に利用することができる。

本発明の代表的な用途としては、医薬品の製造用途、特に、上述した経肺製剤の製造を非常に好ましく挙げることができる。本発明では、薬
20 物含有複合粒子の形状と密度とを良好に制御することができるので、経肺製剤の製造において、所定の空気力学径を設計し、薬物粉末の吸入特性を最適化させることができる。

もちろん、本発明はこれに限定されるものではなく、使用時にナノ粒子の特性を十分に生かしたい用途に好適に用いられればよく、医薬品の

製造以外にも、各種のナノテクノロジーを応用した新素材の開発等に好適に利用することができることはいうまでもない。

例えば、本発明にかかる薬物含有複合粒子の製造方法の医薬品製造開発への利用だけでも、前述したように、抗喘息薬や抗アレルギー剤を高分散型粉末吸入製剤（経肺製剤）に利用できる以外に、インスリン等の糖尿病治療薬を複合粒子化することで、注射薬に代わる経口または経肺投与型のDDS製剤の開発にも利用できる。また、粘着付着性のナノ粒子を用いることで、骨粗鬆症治療薬カルシトニン等を経口・経肺投与型のDDS製剤の開発にも利用できる。

さらに、DDSとしては、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等の親水性高分子を用いることで、水系腸溶性コーティング基剤の開発にも利用できるし、直接打錠用生体内分解性長期情報型埋込用（インプラント）基剤や、その他ペプチド性薬物等の難吸収性経口投与薬物の吸収改善等にも用いることができる。

以下、実施例および図22により、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

〔実施例11〕

平均粒径1～2 μ mのプランルカスト水和物の粒子を、ナノ粒子を含む一次粒子のモデルとして用い、流動層乾燥造粒法の粉体処理装置（図18参照、ホソカワミクロン製アグロマスタAGM-2SD）に1kg仕込み、旋回流式パルスジェット分散機を作用させつつ流動化させた。このときの流動化（乾燥）空気量を0.8m³/min、入口空気温度を80℃とした。また、結合剤としては、5℃以下程度のHPC（ヒドロキシプロピルセルロース）水溶液をボトムのスプレーノズルより噴霧供給

(5%水溶液の場合で300g程度)し、平均粒径30~40 μ m程度の顆粒(複合粒子)とした。

得られた顆粒を、(株)ユニシアジェックス製の吸入器に充填供給して噴射した後、噴射前後の顆粒状態を観察した。充填供給は簡便であり、

5 顆粒の一次粒子への分散も良好であった。

得られた顆粒は、流動層乾燥造粒法による分散・凝集過程を経て形成されているため、顆粒から一次粒子への分散・崩壊性は非常に優れていた。それゆえ、吸入器への薬剤供給・充填時は、流動性の良い顆粒として振る舞う一方、吸入時の分散作用により、顆粒が良好に分散・崩壊する。そのため、微細な一次粒子となって気道を通過して肺に到達すること
10 ができる。

[実施例12]

キャリア粒子として、平均粒径40 μ mの乳糖を用いた。この乳糖50gを乾式機械的粒子複合法の粉体処理装置(図5および6参照、ホソカワミクロン製AM-MINI(メカノフュージョン・ミニ)、処理容
15 量100ml/バッチ、ケーシング内径 ϕ =80mm、冷水ジャケット付、ローター回転数最大3500rpm)に仕込み、ローター回転数2500rpmで15分間処理した。なお、水冷ジャケットに水を流通させ、粉体温度は40℃以下に抑えた。水冷しないと、時間とともに粉体
20 温度が上昇し、80℃を超えたあたりで融着現象が生ずるためである。

これによって、ローターによる圧縮力・剪断力によりキャリア粒子の表面を平滑化する表面改質を実施した。表面処理された乳糖のキャリア粒子には、アモルファス化は生じなかった。

その後、ナウタミキサ(逆円錐形混合機)を用いてキャリア粒子表面

に、平均粒径 $1 \sim 2 \mu\text{m}$ のプランルカスト水和物の粒子（一次粒子のモデル）を付着させて顆粒を形成し、吸入器に充填供給して噴射した後、噴射前後の顆粒状態を観察した。充填供給は簡便であり、顆粒の一次粒子への分散も良好であった。

5 〔実施例 1 3〕

実施例 1 2 と同様に、キャリア粒子として、平均粒径 $40 \mu\text{m}$ の乳糖を用いた。この乳糖 40 g と、滑沢剤としてシュガーエステル 5 g とを AM-MINI に仕込み、ローター回転数 3500 rpm で 20 分間処理した。なお、実施例 1 2 と同様に、水冷ジャケットを使用し、粉体温度は 40°C 以下に抑えた。乳糖のアモルファス化は抑制された。

その後、実施例 1 2 と同様にして顆粒を形成し、吸入器に充填供給して噴射した後、噴射前後の顆粒状態を観察した。充填供給は簡便であり、顆粒の一次粒子への分散も良好であった。また、シュガーエステルで表面改質する前後において、電子顕微鏡によるキャリア粒子の表面の観察結果を図 2 2 に示す（図左の表面改質前が 500 倍の画像、図右上の表面改質後が 300 倍の画像である）。

15 〔実施例 1 4〕

滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム（St-Mg） 5 g を用いた以外は実施例 1 3 と同様にして、顆粒を形成し、吸入器に充填供給して噴射した後、噴射前後の顆粒状態を観察した。充填供給は簡便であり、顆粒の一次粒子への分散も良好であった。また、St-Mg で表面改質する前後において、電子顕微鏡によるキャリア粒子の表面の観察結果を図 2 2 に示す（図左の表面改質前が 500 倍の画像、図右下の表面改質後が 300 倍の画像）。

図 2 2 から明らかなように、滑沢剤で表面改質したキャリア粒子（粉碎乳糖）は、改質前よりもキャリア粒子の表面を滑らかでつやのある状態にできた。それゆえ、一次粒子のキャリアへの付着・分離性が大きく改善（制御）できた。

5 〔実施例 1 5〕

滑沢剤としてコロイダルシリカ 5 g を用いた以外は実施例 1 3 と同様にして、顆粒を形成し、吸入器に充填供給して噴射した後、噴射前後の顆粒状態を観察した。充填供給は簡便であり、顆粒の一次粒子への分散も良好であった。

10 図 2 2 の結果から明らかなように、乾式機械的粒子複合法により表面改質することで、乳糖の表面に、シュガーエステル（図 2 2 右上）やステアリン酸マグネシウム（図 2 2 右下）が均一に分散ボンディングされていることが分かる。それゆえ、未処理品（図 2 2 左）に比べて顆粒（複合粒子）の流動性と、一次粒子への分散性の著しい向上が確認され、一次粒子のキャリアへの付着・分離性が大きく改善（制御）できた。

15 〔実施例 1 6〕

キャリア粒子として、デンプンを用いた以外は、実施例 1 2 と同様にして、顆粒を形成し、吸入器に充填供給して噴射した後、噴射前後の顆粒状態を観察した。充填供給は簡便であり、顆粒の一次粒子への分散も良好であった。

20 〔実施例 1 7〕

アグロマスタ AGM-2SD に、20% 水溶液に調製した乳糖溶液を噴霧乾燥造粒させ、平均粒径 35 μ m の球状微粒子（キャリア粒子）を得た。運転中は、旋回流式パルスジェット分散機を適宜作動（噴射 ON

、時間 0.3 秒、OFF 時間 5 秒、エアジェット圧 5 kgf/cm^2)
させ、得られた微粒子を流動層内壁面に沿って旋回分散（壁面上を転がる作用）させることで、キャリア粒子の球形化、平滑化を促進させた。
なお、流動化（乾燥）空気量を $0.8 \text{ m}^3/\text{min}$ 、入口空気温度を 80°C
5、排気温度を 45°C 、乳糖溶液供給速度を 10 g/min 、乳糖溶液供給量を 1000 g とした。

その後、実施例 12 と同様にして、顆粒を形成し、吸入器に充填供給して噴射した後、噴射前後の顆粒状態を観察した。充填供給は簡便であり、顆粒の一次粒子への分散も良好であった。

10 [実施例 18]

実施例 17 において、得られたキャリア粒子を用いて、引き続き、ステアリン酸マグネシウム分散液（アルコール系、5% 分散液、 200 g ）を AGM-2SD 内に供給し、先に作製されている微粒子表面をコーティングした。

15 その後、実施例 17 と同様にして、顆粒を形成し、吸入器に充填供給して噴射した後、噴射前後の顆粒状態を観察した。充填供給は簡便であり、顆粒の一次粒子への分散も良好であった。

特に、平滑化したキャリア粒子表面にステアリン酸マグネシウムをボンディングさせた上で、表面を平滑化した場合には、顆粒から一次粒子
20 への分散・崩壊性は極めて優れていた。

以上のように、本発明にかかる薬物含有複合粒子の製造方法は、平均粒径が 1000 nm 未満であるナノ粒子を含む一次粒子を形成する一次粒子形成工程と、上記一次粒子同士が可逆的に集合するように、一次粒子を複合化させる複合化工程とを含む方法であり、上記複合化工程は、

流動層乾燥造粒法または乾式機械的粒子複合法により実施されることが好ましく、複合化には、生体適合性高分子が用いられることが好ましい。

さらに、好ましくは、上記一次粒子が、複数のナノ粒子を凝集させてなるナノ粒子凝集体であり、好ましくは、上記ナノ粒子を球形晶析法により形成するナノ粒子形成工程を含み、さらに、複合化にキャリア粒子を用いる場合、上記複合化工程の前に、キャリア粒子の表面を、流動層乾燥造粒法または乾式機械的粒子複合法により改質するキャリア粒子表面改質工程を含んでいる。

10 上記方法によれば、ナノ粒子を含む一次粒子同士を、分散および集合が可能のように複合化させているので、一次粒子の凝集状態を制御することになる。そのため、得られる薬物含有複合粒子（ナノコンポジット粒子）を、使用時に、ナノ粒子を含む一次粒子にまで崩壊・分散させ得るように薬物含有複合粒子を設計することが可能になる。

15 そのため、使用前には、薬物含有複合粒子の平均粒径がナノオーダーよりも大きいため、嵩高くなく流動性に優れた状態にできるとともに、使用時（使用后）には、ナノ粒子の機能を発揮できるように、薬物含有複合粒子を一次粒子にまで崩壊させて使用することが可能となる。それゆえ、ナノ粒子の利点を損なうことなくその取扱性を向上させることができるという効果を奏する。

20 本発明にかかる薬物含有複合粒子の製造方法の用途は特に限定されるものではなく、使用時にナノ粒子の特性を十分に生かしたい用途に好適に用いられるが、例えば、粉末状の薬物を肺に送達して肺から薬物を吸収させる経肺製剤の製造には非常に好適に用いられる。本発明では、薬

物含有複合粒子の形状と密度とを良好に制御することができるので、経肺製剤の製造において、所定の空気力学径を設計し、薬物粉末の吸入特性を最適化させることができるという効果を奏する。

- 5 このように、本発明では、例えば、環境にやさしい機械的プロセスで、高齢化社会に対応した次世代DDS開発に応用することができる。それゆえ、ナノテクノロジーに基づく医薬品・医療品への応用技術を確立することができるという効果を奏する。

〔実施の形態3〕

- 10 本実施の形態においては、平均粒径が100nm未満であるナノオーダーの粒子（ナノ粒子）を含む薬物含有複合粒子の製造方法、特に薬物粉末の表面を良好に改質することでドラッグデリバリーシステム等に好適に用いることができる薬物含有複合粒子の製造方法について説明する。

- 15 医薬品製剤には、例えば、製造時における取り扱い易さ（ハンドリング性）、苦みのマスキング、溶解性の制御、ドラッグデリバリーシステム（Drug Delivery System、薬物送達システム、以下DDSと略す）特性等の多様な特性が要求されるため、従来より、必要な性質を付与するために、薬物を含む複数の原料を複合化することが行われている。

- 20 複数の原料が複合化された例としては、例えば、賦形剤と薬物とが複合化されたもの、薬物の表面が滑沢剤やコート剤により覆われたものなどが挙げられる。ここで、上記賦形剤は薬物の取扱性を向上させて、所望の形態に製剤化することを容易にする役割を担い、滑沢剤は薬物の表面を滑らかでつやのある状態にする役割を担い、コート剤は、薬物の表面を覆うことにより、例えば、薬物の苦みをマスキングする役割を担うものである。

中でも、薬物の表面を滑沢剤やコート剤等の各種表面改質剤で覆う技術は、ドラッグデリバリーシステム（Drug Delivery System、薬物送達システム、以下DDSと略す）の開発においても非常に注目されている。

- 5 例えば、近年、薬物の投与方法として経肺投与が注目されている。肺には、消化管に匹敵する広い吸収面積を有すること、肺胞の上皮が薄く、その下には脈管系が発達しているので、物質の透過・吸収に有利であること、酵素活性が比較的低いこと、直接全身循環系に薬物を入れることができること等の利点があり、特に全身投与ルートとして非常に有効である。
- 10

- ここで、肺内に薬物を送達する方法としては、フロン等の揮発性噴射剤に薬物を溶解または懸濁させたものをエアゾール化して吸入させる方法が従来用いられていたが、フロンの使用制限に伴い、最近では薬物をドライパウダー化して吸入させる方法の開発が進められている。このよ
- 15 うな技術では、薬物をミクロンオーダーで粉末化した上で、該薬物粉末の表面を、コロイダルシリカ等の滑沢剤で改質して、その流動性を向上させている。これによって、薬物粉末の流動性や分散性が向上し、薬物の吸収を促進させることができる。

- ところが、薬物粉末の表面を改質する従来の技術では、ある程度の表面改質は可能であるものの、表面改質の制御や表面改質した薬物粉末の生産性に不十分な点があるという問題点を生じている。
- 20

具体的には、コロイダルシリカ等の滑沢剤は、ナノオーダーの微粉体、すなわちナノ粒子であるため、滑沢剤による表面改質が容易ではなく、それゆえ、薬物の種類や用途に応じた、適度な表面改質が困難となり

易い。また、表面改質には、ローター型の粉体複合化装置が用いられることが多いが、このような装置では、表面改質の制御が不十分となり易いだけでなく、表面改質した薬物粉末を大量生産するにも適していない。

- 5 本発明は、上記の問題点に鑑みなされたものであって、その目的は、薬物粉末の表面を、ナノ粒子で良好に表面改質できるとともに、表面改質の良好な制御が可能で、かつ表面改質した薬物粉末の生産性も向上させ得る薬物含有複合粒子の製造方法を提供することにある。

10 本発明者らは、上記課題に鑑み鋭意検討した結果、流動層乾燥造粒法または乾式機械的粒子複合化法を用いて、ナノ粒子と薬物粒子とを複合化することで、表面改質の良好な制御が可能で、かつ表面改質した薬物粉末の生産性も向上可能であることを見出し、本発明を完成するに至った。

- 15 本発明の実施の一形態について図1ないし図2に基づいて説明すれば以下の通りである。なお、本発明はこれに限定されるものではない。

 本実施の形態における薬物含有複合粒子の製造方法は、平均粒径が1000nm未満のナノ粒子と該ナノ粒子よりも平均粒径の大きい薬物粉末とを含む混合物を、流動層乾燥造粒法または乾式機械的粒子複合化法により複合化させることで、薬物粉末の表面を改質する方法である。

- 20 本発明にかかる薬物含有複合粒子の製造方法は、各種医薬品、医療品の開発等幅広い分野に好適に用いられるが、中でも、本実施の形態で例に挙げるように、経肺製剤のような粉末の薬剤を製造する用途や、粉末成分を含む薬物をDDSに応用する用途等に好適に用いることができる。

本発明におけるナノ粒子とは、平均粒径が1000nm未満の粒子、すなわちナノオーダーの微粒子を指し、ナノスフェア、またはナノパーティクルとも表現される粒子である。なお、平均粒径が1000nm以上、すなわち平均粒径が1 μ m以上の粒子はミクロン粒子と表現する。

- 5 本発明におけるナノ粒子の材質は、ナノ粒子化できる物質であれば特に限定されるものではないが、特に好ましくは、薬物とともに用いた場合に生体に悪影響を与えない物質であることが好ましい。もちろん、ナノ粒子そのものが薬物であってもよい。

- 10 本発明で用いられる薬物の具体的な種類としては、特に限定されるものではない。例えば、解熱鎮痛消炎剤、ステロイド系消炎剤、抗腫瘍剤、冠血管拡張剤、末梢血管拡張剤、抗生物質、合成抗菌剤、抗ウィルス剤、鎮けい剤、鎮咳剤、去たん剤、気管支拡張剤、強心剤、利尿剤、筋弛緩剤、脳代謝改善剤、マイナートランキライザー、メジャーートランキライザー、 β -ブロッカー、抗不整脈剤、痛風治療剤、血液凝固阻止剤、
15 、血栓溶解剤、肝臓疾患用剤、抗てんかん剤、抗ヒスタミン剤、鎮吐剤、降圧剤、高脂血症用剤、交感神経興奮剤、経口糖尿病治療剤、経口抗癌剤、アルカロイド系麻薬、ビタミン剤、頻尿治療剤、アンジオテンシン変換酵素阻害剤などが挙げられる。

- 20 本発明にかかる薬物含有複合粒子の製造方法では、例えば、図23に示す様に、生体適合性を有する物質で形成されたナノ粒子60と、薬物粉末（例えばミクロン粒子）71とを複合化して、薬物含有複合化粒子70を製造する。これによって薬物の吸収性をさらに一層向上させることが可能となる。

例えば、本発明は、ドライパウダー型の経肺製剤の製造に利用するこ

とができる。具体的には、経肺製剤では、薬物粉末を、吸入器（ドライパウダー噴射デバイス）に充填供給してから、口腔内に向けて噴射する。噴射された薬物粉末は、口腔内から肺へと到達する。

ここで、上記薬物粉末はミクロン粒子であることがほとんどであるが、このミクロン粒子の薬物粉末を、ナノ粒子で表面改質した薬物含有複合粒子70として、図24に示すように、これを吸入器40に充填供給してから、口腔内に向けて噴射する。これによって、薬物含有複合粒子70は、口腔から肺へ送達された後、肺で良好に沈着させ、しかも薬物の吸収性をより一層向上させることができる。それゆえ、本発明を利用すれば、従来経肺製剤としては用いることが困難であると考えられてきた薬物、例えば、インスリンやカルシトニン等のペプチド系薬物をも利用することができる。

また、ミクロン粒子は、ナノ粒子ほどではないが微細なため、流動性が低い等の取扱性の低下を招く。そのため、薬物粉末の吸入器への充填供給を容易かつ簡素に実施することができない。しかも、口腔内で複合粒子が崩壊して直接ナノ粒子が生じると、ナノ粒子が再度凝集する等して、空気中で良好に分散できない。そこで、本発明の製造方法を用いることで、薬物粉末の吸入器内での流動性の向上や、空気中での分散性の改善を図ることができる。

そこで、本実施の形態では、生体適合性高分子でナノ粒子を形成し、さらに、このナノ粒子と薬物粉末とを複合化することによって、薬物の表面を改質する。すなわち、本発明では、平均粒径が1000nm未満であるナノ粒子を該ナノ粒子よりも平均粒径の大きい薬物粉末とを含む混合物を、流動層乾燥造粒法または乾式機械的粒子複合化法により複合

化させる複合化工程を含んでいる。

上記方法によれば、ナノ粒子と薬物粉末とを、流動層乾燥造粒法または乾式機械的粒子複合化法を用いて複合化させるため、ナノ粒子を薬物粉末の表面改質剤として有効に用いることが可能になり、従来のようなミクロン粒子を用いた表面改質に比べて、薬物粉末の表面を良好に改質できるとともに、表面の改質レベルを良好に制御することができる。また、流動層乾燥造粒法や乾式機械的粒子複合化法は複合化の大量処理に適した方法であるため、表面改質した薬物粉末の生産性をより一層向上させることができる。

10 本発明で用いられるナノ粒子としては、目的となる薬物の表面を改質し、生体内での吸収性や定着性等を向上させることができる材質からなっていればよいが、好ましくは、各種滑沢剤粉末を用いる。

上記滑沢剤としては、例えば、一般に滑沢剤として用いられている各種オリゴ糖類や、薬物分野でコート剤として用いられている化合物を好適に用いることができる。

15 より具体的には、例えば、乳糖、白糖、マンニトール、ソルビトール等のオリゴ糖類；ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプルピルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、結晶セルロース、アラビアゴム、ゼラチン、キトサン、ポリエチレングリコール、乳酸・グリコール酸共重合体等の生体適合性高分子類；炭酸カルシウム、タルク、チタニア（酸化チタン）、シリカ（酸化ケイ素）等の無機化合物類；シュガーエステル、ステアリン酸マグネシウム等の界面活性剤；等が挙げられる。

上記各化合物はナノ粒子化していればよい。例えば無機化合物の場合

、コロイド状となっていればよい。具体的には、シリカの場合、市販のコロイダルシリカを好ましく用いることができる。

一方、生体適合性高分子は、球形晶析法にてナノ粒子化することが好ましい。つまり、本発明では、表面改質剤として用いるナノ粒子を、球形晶析法を用いて形成するナノ粒子形成工程を含むことが好ましい。球形晶析法では、晶析と造粒とを同時に実施することができるので、高品質のナノ粒子を形成できるだけでなく、ナノ粒子の設計性も向上させることができる。

球形晶析法は、化合物合成の最終プロセスにおける結晶の生成・成長プロセスを制御することで、球状の結晶粒子を設計し、その物性を直接制御して加工することができる方法である。球形晶析法には、晶析する結晶の生成・凝集機構の違いによって球形造粒法（SA法）と、エマルジョン溶媒拡散法（ESD法）とに分けることができる。

SA法は、二種類の溶媒を用いて目的物質の結晶を析出させて、球形造粒結晶を形成する方法である。具体的には、まず、目的物質を溶解し難い貧溶媒と、該目的物質を良好に溶解でき、かつ貧溶媒にも混和拡散できる良溶媒とを準備する。そして、良溶媒に目的物質を溶解させた溶液を、攪拌下、貧溶媒中に滴下する。このとき、良溶媒の貧溶媒への移行や温度効果等による溶解度の低下を利用することで、目的物質の結晶が系内に析出する。

さらに、系内に、目的物質と親和性を有し貧溶媒には混和しない少量の液体（液体架橋剤）を添加すると液体架橋剤が遊離する。そして、結晶の間に架橋が形成され、界面張力および毛細管力により、非ランダムに結晶が凝集し始める（ファニキュラー状態）。この系に対して、さらに

機械的剪断力を加えると凝集した結晶は圧密化され、略球状の造粒物となる（キャピラリー状態）。さらに、この造粒物がランダムに合一することで、最終的な球形造粒結晶が形成される。

上記良溶媒および貧溶媒の種類、並びに液体架橋剤の種類は、目的物質の種類等に応じて決定されるものであり特に限定されるものではない。また、結晶析出時の条件や機械的剪断力の加え方も特に限定されるものではなく、目的物質の種類や、球形造粒結晶の粒径（本発明の場合ナノオーダー）等に応じて適宜決定すればよい。

本発明では、特に、生体適合性高分子をナノ粒子化する場合には、ESD法を用いることがより好ましい。このESD法も、二種類の溶媒を用いる方法であるが、SA法とは異なり、エマルジョンを形成してから、良溶媒と貧溶媒との相互拡散を利用して高分子を球状に結晶化させる方法である。具体的には、まず、図25の左上に示すように、良溶媒中に溶解した高分子溶液41を攪拌下、貧溶媒42中に滴下する。このとき、図25の右上に示すように、高分子溶液41が貧溶媒に迅速に拡散し、図25の左下に示すように、自己エマルジョン化（Marangoni効果）によりエマルジョン滴55が形成される。

そして、図25の左下に示すように、エマルジョン滴55の冷却、並びに、良溶媒および貧溶媒の相互拡散（図中白矢印が良溶媒の拡散、黒矢印が貧溶媒の拡散を示す）により、エマルジョン滴55内で、薬物の溶解度が低下していき、図25の右下に示すように、薬物の球形結晶粒子56が、エマルジョン滴55の形状を保持したまま析出、成長する。

上記良溶媒および貧溶媒の種類についても、SA法と同様、目的の高分子の種類等に応じて決定されるものであり特に限定されるものではない。

い。また、エマルジョンの形成条件や結晶析出時の冷却条件等も特に限定されるものではなく、目的となる高分子薬物の種類や、球形結晶粒子 55 の粒径（本発明の場合ナノオーダー）等に応じて適宜決定すればよい。

- 5 上記球形晶析法では、物理化学的な手法でナノ粒子を形成でき、しかも得られるナノ粒子が略球形であるため、均質なナノ粒子を、触媒や原料化合物の残留といった問題を考慮する必要なく、容易に形成することができる。また、球形晶析法では、良溶媒に薬物と高分子とを溶解させるだけで、複合化されたナノ粒子を形成することができるので、非常に
- 10 好ましい。

- 本実施の形態では、球形晶析法により得られる高分子ナノ粒子（高分子ナノスフェア）としては、乳酸・グリコール酸共重合体またはヒドロキシメチルセルロースフタレートからなる粒子が特に好ましい。これにより、薬物粉末を高分子により良好に表面改質できるだけでなく、高分子
- 15 子による表面改質のレベルも良好に制御することが可能となる。また、上記高分子ナノ粒子には、上記生体適合性高分子だけでなく、各種薬物が含まれていても良い。これによって、表面のナノ粒子の薬物と内部の薬物粒子との双方を同時に投与できるという利点を得られる。

- 次に、生体適合性高分子を含むナノ粒子（高分子ナノスフェア）を用
- 20 いる場合を例に挙げて、上記各工程を含む本発明の製造方法の流れを説明する。

 まず、図 26 の上段左に示すように、ナノ粒子形成工程にて、前述したようにナノ粒子を形成する（図 25 参照）。これによって、同上段中央に示すように、ナノ粒子 60 が分散した分散液 43 が調製される。さら

に、同上段右に示すように、このナノ粒子分散液 4 3 に対して、さらに、薬物粉末 7 1 を加えて十分に攪拌する。これによって、図 2 6 下段左に示すように、薬物粉末 7 1 とナノ粒子 6 0 とのナノ粒子・薬物分散液 4 4 が調製される。

- 5 本発明では、上記ナノ粒子・薬物分散液 4 4 を用いて複合粒子 7 0 を製造するが、この複合粒子 7 0 の製造には、図 2 6 下段左に示すように、前述した流動層乾燥造粒法や乾式機械的粒子複合法を用いて複合化を実施する（複合化工程）。なお、図 2 6 では、流動層乾燥造粒法を S D と、乾式機械的粒子複合法を F D と略記する。

- 10 次に、上記複合化工程で用いられる流動層乾燥造粒法および乾式機械的粒子複合法について、それぞれ具体的に説明する。

- 流動層乾燥造粒法では、具体的には、図 1 8 に示すような、流動層乾燥造粒・コーティング型の粉体処理装置 1 1 を用いる。粉体処理装置 1 8 は実施の形態 2 において説明したとおりであるから、本実施の形態で
15 は説明を省略する。

- 本実施の形態では、上記実施の形態 2 において説明した凝集造粒およびレイヤーリング造粒を利用して、上記ナノ粒子・薬物分散液 4 4 を液体原料として流動層空間 1 3 内に噴射して、これらナノ粒子 6 0 および薬物粉末 7 1 をシード粒子とする。

- 20 上記流動層乾燥造粒法で用いられる上記薬物粉末 7 1 の平均粒径は、 $0.01\mu\text{m}$ 以上 $500\mu\text{m}$ 以下の範囲内であることが好ましい。これによって、本発明にかかる薬物含有複合粒子 7 0 を効率的かつ確実に製造することができる。

次に、乾式機械的粒子複合法では、具体的には、図 1 および図 2 に

示すような粉体処理装置 21 を用いる。粉体処理装置 21 については、上記実施の形態 1 において説明したとおりであるので、本実施の形態においては説明を省略する。

上記乾式機械的粒子複合法では、被処理物 27 として、上記ナノ粒子
5 子-薬物分散液 44 を乾燥させて得られる粒子混合物を用い、この被処理物 27 に対して、圧縮力および剪断力を加えることにより、薬物粒子 71 の表面に複数のナノ粒子 60 を付着させる。それゆえ、この方法を用いても、薬物含有複合粒子 70 を効率的かつ高品位に製造できる。

上記乾式機械的粒子複合法で用いられる上記薬物粉末 71 の平均粒
10 径も、流動層乾燥造粒法と同様、 $0.01\text{ }\mu\text{m}$ 以上 $500\text{ }\mu\text{m}$ 以下の範囲内であればよい。これによって、本発明にかかる薬物含有複合粒子 70 を効率的かつ確実に製造することができる。

ここで、本発明にかかる製造方法では、さらに、上記表面改質された薬物粉末を凝集させて二次造粒したものを、薬物含有複合粒子としても
15 よい。すなわち、本発明では、表面改質された薬物粉末を二次造粒する二次造粒工程が含まれていても良い。

二次造粒の構成としては、特に限定されるものではなく、結合剤を介して薬物粉末を凝集させてなる結合剤凝集型の薬物粉末凝集体（薬物含有複合粒子）であつてもよいし、キャリア粒子を介して薬物粉末を凝集
20 させてなるキャリア型の薬物粉末凝集体（薬物含有複合粒子）であつてもよい。

上記二次造粒工程では、本発明では、上記複合化工程と同様、流動層乾燥造粒法または乾式機械的粒子複合法を用いることが非常に好ましい。これによって、表面改質した薬物粉末の構造を損なうことなく凝集

させて、二次造粒された薬物含有複合粒子を得ることができる。なお、流動層乾燥造粒法では、結合剤凝集型の薬物粉末凝集体が得られ、乾式機械的粒子複合法では、キャリア型の薬物粉末凝集体が得られる。

上記二次造粒工程で得られた薬物粉末凝集体（薬物含有複合粒子）は、
5 ナノ粒子を含む一次粒子である、表面改質された薬物粉末同士を、分散および集合が可能なように複合化させている。そのため、例えば経肺製剤に利用する場合、上記薬物粉末凝集体を吸入器に仕込んでから、口腔内に上記薬物粉末凝集体を噴射させると、噴射時に薬物粉末凝集体が良好に崩壊することにより、表面改質された薬物粉末が分散して、口腔
10 内から肺へと吸入される。これにより、上記薬物含有複合粒子を吸入製剤として好適に用いることができる。

なお、上記キャリア粒子として用いられる材質は、具体的には、多糖類としては、例えば、微結晶セルロース、メチルセルロース、カルメロースナトリウム、カルメロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース等のセルロース類や、コムギでんぷん、コメデンプン、ト
15 ウモロコシデンプン、バレイショデンプン、ヒドロキシプロピルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウム、 α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン等のデンプン類等が挙げられる。また、親水性高分子としては、例えば、ポリメタクリル酸メチル（PMMA）等のポリ
20 マーが挙げられる。中でも、多糖類粉末としては、微結晶セルロースや、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン等が好ましく、親水性高分子粉末としては、ポリメタクリル酸メチルが好ましい。

このように、本発明の代表的な用途としては、医薬品の製造用途、特に、抗喘息薬や抗アレルギー剤を高分散型粉末吸入製剤（経肺製剤）の

製造を非常に好ましく挙げることができるが、もちろん、本発明はこれに限定されるものではなく、その他の医薬品・医療品の製造開発に良好に利用することができることはいうまでもない。

例えば、前述した経肺製剤以外に、インスリン等の糖尿病治療薬を複
5 合粒子化することで、注射薬に代わる経口または経肺投与型のDDS製
剤の開発にも利用できる。また、粘着付着性のナノ粒子を用いることで、
骨粗鬆症治療薬カルシトニン等を経口・経肺投与型のDDS製剤の開
発にも利用できる。

さらに、DDSとしては、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタ
10 レート等の親水性高分子を用いることで、水系腸溶性コーティング基剤
の開発にも利用できるし、直接打錠用生体内分解性長期情報型埋込用（
インプラント）基剤や、その他ペプチド性薬物等の難吸収性経口投与薬
物の吸収改善等にも用いることができる。

以下、実施例により、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこ
15 れに限定されるものではない。

〔実施例19〕

濡れ性、流動性、分散性等がよくない抗喘息薬（平均粒径 $3\mu\text{m}$ ）の
プランルカスト水和物 35g と、予め流動層乾燥造粒法の粉体処理装置
（図18参照、ホソカワミクロン製アグロマスタAGM-2SD）で乾
20 燥させた高分子ナノスフェアHP-55（ヒドロキシプロピルメチルセ
ルロースフタレート、平均粒径 52nm ） 3.5g とを、乾式機械的粒
子複合法の粉体処理装置（図1および7参照、ホソカワミクロン製A
M-MINI（メカノフュージョン・ミニ）、処理容量 100ml /バッ
チ、ケーシング内径 $\phi=80\text{mm}$ 、冷水ジャケット付、ローター回転数

最大3500rpm)に仕込み、ローター回転数1500rpmで15分間処理した。なお、水冷ジャケットに水を流通させ、粉体温度は30℃以下に抑えた。水冷しないと、時間とともに粉体温度が上昇し、80℃を超えたあたりで融着現象が生ずるためである。

- 5 得られた薬物含有複合粒子を、(株)ユニシアジェックス製の吸入器に充填供給して噴射した後、空気中の分散状態を確認した。また、得られた薬物含有複合粒子を水に分散させて濡れ性も確認した。充填供給は簡便であり、空気中の分散状態も濡れ性も良好であった。

〔実施例20〕

- 10 実施例1において、ナノ粒子としてコロイダルシリカを3.5g用いるとともに、ローター回転数2250rpmとした以外は実施例1と同様にして処理した。得られた薬物含有複合粒子を、吸入器に充填供給して噴射した後、空気中の分散状態を確認した。また、得られた薬物含有複合粒子を水に分散させて濡れ性も確認した。充填供給は簡便であり、
- 15 空気中の分散状態も濡れ性も良好であった。

このように、本発明にかかる薬物含有複合粒子の製造方法を用いれば、プランルカスト水和物の表面が良好に改質され、分散性や濡れ性が大きく改善された。

〔実施例21〕

- 20 HP-55(ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート)のエタノール/水=8/2溶液を水中に攪拌下滴下して高分子ナノスフェアを形成させ、直ちに系内に平均粒径2 μ mのプランルカスト水和物(抗喘息薬、疎水性)を添加して、ナノ粒子-薬物分散液を調整した。このナノ粒子-薬物分散液を、流動層乾燥造粒法の粉体処理装置AGM-2

S Dで処理し、表面をH P - 5 5で改質した薬物含有複合粒子を得た。

得られた薬物含有複合粒子を、吸入器に充填供給して噴射した後、空気中の分散状態を確認した。また、得られた薬物含有複合粒子を水に分散させて濡れ性も確認した。充填供給は簡便であり、空気中の分散状態

5 も濡れ性も良好であった。

〔実施例 2 2〕

実施例 3 において、予め、流動層乾燥造粒法の粉体処理装置 A G M - 2 S D 内にキャリア粒子（例えば、平均粒子径で $30 \sim 50 \mu\text{m}$ ）を仕込み、このキャリア粒子の表面上に、上記ナノ粒子-薬物分散液を噴霧供給することで、薬物含有複合粒子を得た。得られた薬物含有複合粒子は、キャリア粒子の表面に凝集し、かつ表面改質された薬物粉末となつた。

得られた薬物含有複合粒子を、吸入器に充填供給して噴射した後、空気中の分散状態を確認した。また、得られた薬物含有複合粒子を水に分散させて濡れ性も確認した。充填供給は簡便であり、空気中の分散状態も濡れ性も良好であった。これにより、上記薬物含有複合粒子を吸入製剤として用いることが可能となる。

以上のように、本発明にかかる薬物含有複合粒子の製造方法は、平均粒径が 1000 nm 未満のナノ粒子と該ナノ粒子よりも平均粒径の大きい薬物粉末とを含む混合物を、流動層乾燥造粒法または乾式機械的粒子複合法により複合化させることで、薬物粉末の表面を改質する方法である。

上記方法においては、上記ナノ粒子として、滑沢剤粉末を用いることが好ましい。上記滑沢剤としては、コロイド状の無機化合物粉末、また

は界面活性剤粉末が用いられてもよいし、上記滑沢剤として、球形晶析法により得られる高分子ナノ粒子を用いてもよい。さらに、上記薬物粉末の平均粒径が、 $0.01\text{ }\mu\text{m}$ 以上 $500\text{ }\mu\text{m}$ 以下の範囲内であると好ましい。

5 上記方法によれば、ナノ粒子および薬物粉末を、流動層乾燥造粒法または乾式機械的粒子複合法法を用いて複合化させている。そのため、ナノ粒子を薬物粉末の表面改質剤として有効に用いることが可能になり、薬物粉末の表面を良好に改質できるとともに、表面の改質レベルを良好に制御することができるという効果を奏する。

10 また、流動層乾燥造粒法や乾式機械的粒子複合法は複合化の大量処理に適した方法であるため、表面改質した薬物粉末の生産性をより一層向上させることができるという効果も奏する。

このように、本発明では、例えば、環境にやさしい機械的プロセスで、高齢化社会に対応した次世代DDS開発に応用することができる。それゆえ、ナノテクノロジーに基づく医薬品・医療品への応用技術を確立

15 することができるという効果を奏する。

尚、発明を実施するための最良の形態の項においてなした具体的な実施態様または実施例は、あくまでも、本発明の技術内容を明らかにするものであって、そのような具体例にのみ限定して狭義に解釈されるべき

20 ものではなく、本発明の精神と次に記載する特許請求の範囲内で、いろいろと変更して実施することができるものである。

産業上の利用の可能性

以上のように、本発明に係る薬物含有複合粒子の製造方法は、粉体原

料の表面特性を改質し、薬物を含有する複合粒子の高機能化に有用であり、特にトラックデリバリーシステム等に応用可能な、ナノオーダーの粒子を含む薬物含有複合粒子を製造する方法として有用である。

請求の範囲

1. 薬物粉末を含む2種以上の粉末原料よりなる混合物に圧縮力および剪断力を加えて複合化することを特徴とする薬物含有複合粒子の製造方法。
- 5 2. 上記混合物が賦型剤粉末を含むことを特徴とする請求項1に記載の薬物含有複合粒子の製造方法。
3. 上記賦型剤粉末がセルロース類とデンプン類とからなる群より選ばれることを特徴とする請求項2に記載の薬物含有複合粒子の製造方法。
- 10 4. 上記賦型剤粉末の平均粒径が、上記薬物粉末の平均粒径の1倍以上10000倍以下であることを特徴とする請求項2または3に記載の薬物含有複合粒子の製造方法。
5. 上記賦型剤粉末の平均粒径が、 $1\text{ }\mu\text{m}$ 以上 $5000\text{ }\mu\text{m}$ 以下であることを特徴とする請求項2または3に記載の薬物含有複合粒子の製造方法。
- 15 6. 上記薬物粉末の平均粒径が、 $0.01\text{ }\mu\text{m}$ 以上 $500\text{ }\mu\text{m}$ 以下であることを特徴とする請求項1または2に記載の薬物含有複合粒子の製造方法。
7. 上記薬物含有複合粒子中の上記薬物粉末の含有率が、 0.01 重量%以上 90 重量%以下であることを特徴とする請求項1または2に記載の薬物含有複合粒子の製造方法。
- 20 8. 上記薬物粉末が、解熱鎮痛剤または消炎剤であることを特徴する請求項1または2に記載の薬物含有複合粒子の製造方法。
9. 薬物および生体適合性高分子を含む薬物含有複合粒子の製造方法で

あって、上記薬物および生体適合性高分子の少なくとも一方を、平均粒径が1000nm未満のナノ粒子化するとともに、該ナノ粒子を含む混合物を、流動層乾燥造粒法または乾式機械的粒子複合法により複合化させることで、高分子ナノコンポジット粒子を形成することを特徴とする

5 薬物含有複合粒子の製造方法。

10. 平均粒径が1000nm未満であるナノ粒子を含む一次粒子を形成する一次粒子形成工程と、上記一次粒子同士が可逆的に集合するように、一次粒子を複合化させる複合化工程とを含み、上記ナノ粒子または一次粒子として、薬物粉末が用いられることを特徴とする薬物含有複合

10 粒子の製造方法。

11. 上記一次粒子が、複数のナノ粒子を凝集させてなるナノ粒子凝集体であることを特徴とする請求項10に記載の薬物含有複合粒子の製造方法。

12. さらに、上記ナノ粒子を球形晶析法により形成するナノ粒子形成工程を含むことを特徴とする請求項10または11に記載の薬物含有複合粒子の製造方法。

15 13. 上記複合化工程では、流動層乾燥造粒法により、一次粒子を二次造粒することを特徴とする請求項10または11に記載の薬物含有複合粒子の製造方法。

20 14. 上記一次粒子の平均粒径は、0.01 μ m以上500 μ m以下の範囲内であることを特徴とする請求項13に記載の薬物含有複合粒子の製造方法。

15. 上記流動層乾燥造粒法では、一次粒子同士を結合させる結合剤が用いられることを特徴とする請求項13または14に記載の薬物含有複

合粒子の製造方法。

16. 上記結合剤が、生体適合性高分子の水溶液であることを特徴とする請求項15に記載の薬物含有複合粒子の製造方法。

5 17. 上記複合化工程では、乾式機械的粒子複合法により、一次粒子よりも外径の大きいキャリア粒子の表面に、上記一次粒子を付着させることを特徴とする請求項10または11に記載の薬物含有複合粒子の製造方法。

10 18. 上記一次粒子の平均粒径は、 $0.01\mu\text{m}$ 以上 $500\mu\text{m}$ 以下の範囲内であり、上記キャリア粒子の平均粒径は、 $1\mu\text{m}$ 以上 $500\mu\text{m}$ 以下の範囲内であることを特徴とする請求項17に記載の薬物含有複合粒子の製造方法。

19. 上記キャリア粒子として、多糖類粉末または親水性高分子粉末が用いられることを特徴とする請求項17または18に記載の薬物含有複合粒子の製造方法。

15 20. さらに、上記複合化工程の前に、キャリア粒子の表面を、流動層乾燥造粒法または乾式機械的粒子複合法により改質するキャリア粒子表面改質工程を含むことを特徴とする請求項17または18に記載の薬物含有複合粒子の製造方法。

20 21. 上記キャリア粒子表面改質工程では、流動層乾燥造粒法または乾式機械的粒子複合法によりキャリア粒子の表面を平滑化するか、またはキャリア粒子と滑沢剤粒子とを複合化させることで、キャリア粒子の表面を改質することを特徴とする請求項20に記載の薬物含有複合粒子の製造方法。

22. 粉末状の薬物を肺に送達して肺から薬物を吸収させる経肺製剤の

製造に用いられることを特徴とする請求項 9、10 または 11 の何れか
1 項に記載の薬物含有複合粒子の製造方法。

23. 平均粒径が 1000 nm 未満のナノ粒子と該ナノ粒子よりも平均
粒径の大きい薬物粉末とを含む混合物を、流動層乾燥造粒法または乾式
5 機械的粒子複合法により複合化させることで、薬物粉末の表面を改質
することを特徴とする薬物含有複合粒子の製造方法。

24. 上記ナノ粒子として、滑沢剤粉末が用いられることを特徴とする
請求項 23 に記載の薬物含有複合粒子の製造方法。

25. 上記滑沢剤として、コロイド状の無機化合物粉末、または界面活
10 性剤粉末が用いられることを特徴とする請求項 24 に記載の薬物含有複
合粒子の製造方法。

26. 上記コロイド状の無機化合物粉末が、コロイダルシリカであるこ
とを特徴とする請求項 25 に記載の薬物含有複合粒子の製造方法。

27. 上記界面活性剤が、ステアリン酸マグネシウムまたはシュガーエ
15 ステルであることを特徴とする請求項 25 に記載の薬物含有複合粒子の
製造方法。

28. 上記滑沢剤として、球形晶析法により得られる高分子ナノ粒子が
用いられることを特徴とする請求項 23 に記載の薬物含有複合粒子の製
造方法。

29. 上記高分子ナノ粒子が、乳酸・グリコール酸共重合体またはヒド
20 ロキシメチルセルロースフタレートからなることを特徴とする請求項 2
8 に記載の薬物含有複合粒子の製造方法。

30. 上記薬物粉末の平均粒径は、 $0.01\text{ }\mu\text{m}$ 以上 $500\text{ }\mu\text{m}$ 以下の
範囲内であることを特徴とする請求項 23 または 24 に記載の薬物含有

複合粒子の製造方法。

31. 粉末状の薬物を肺に送達して肺から薬物を吸収させる経肺製剤の製造に用いられることを特徴とする請求項23または24に記載の薬物含有複合粒子の製造方法。

1 / 2 4

図 1

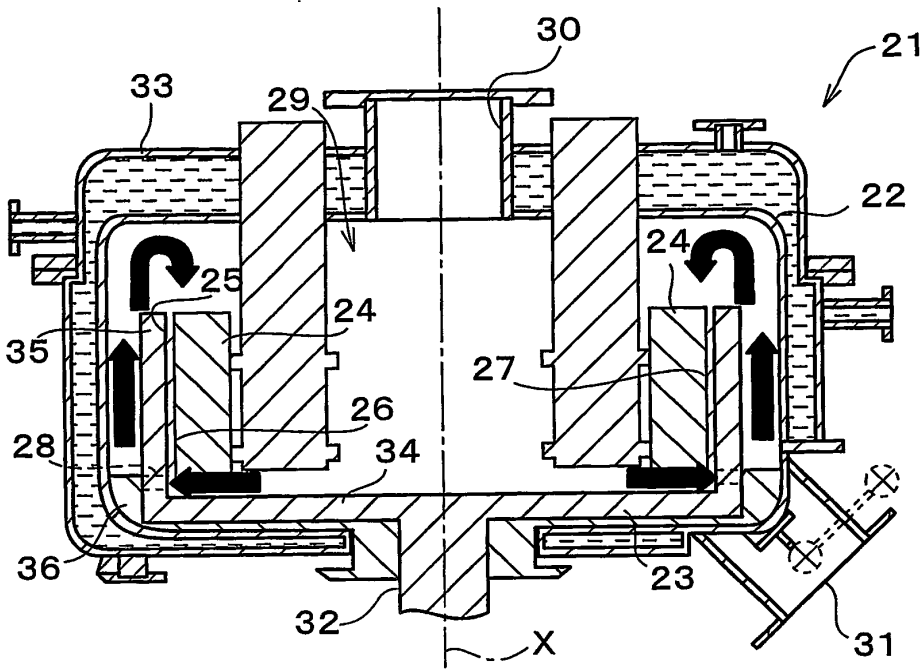
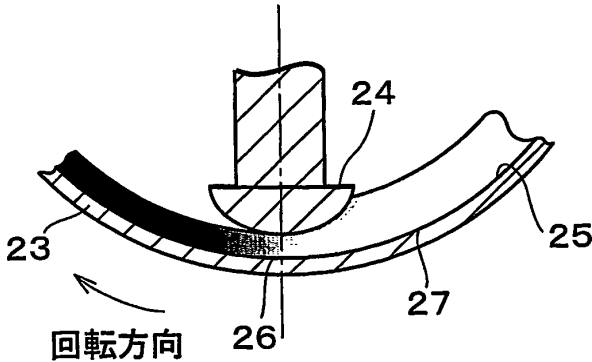
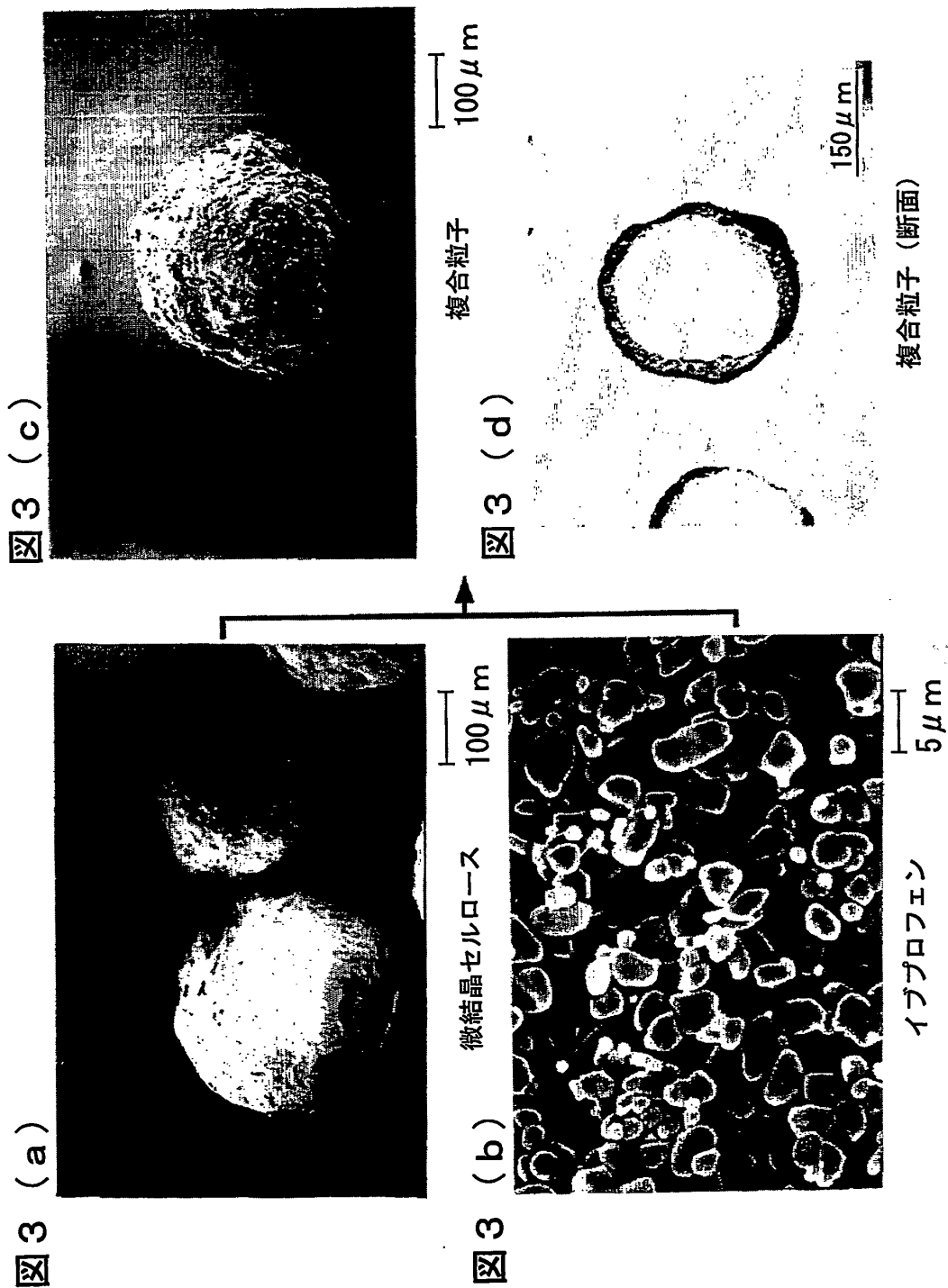


図 2



2 / 24



3 / 2 4

図4 (a)

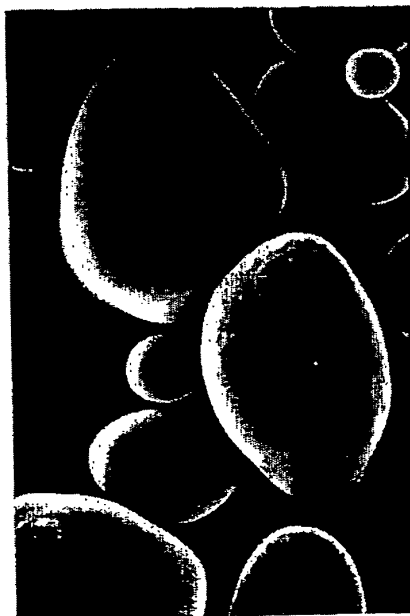
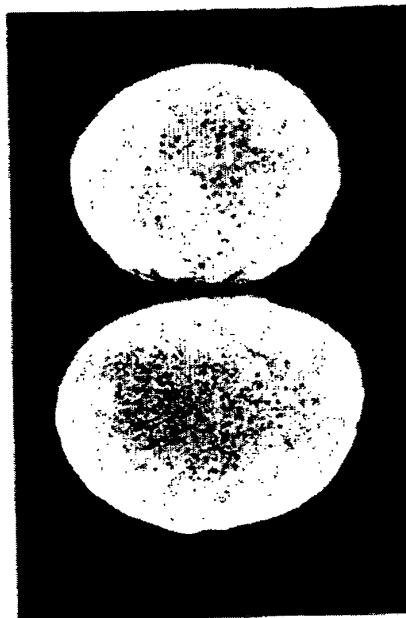


図4 (b)



図4 (c)



複合粒子

10 μm

エテンザミド

5 μm

図5 (a)

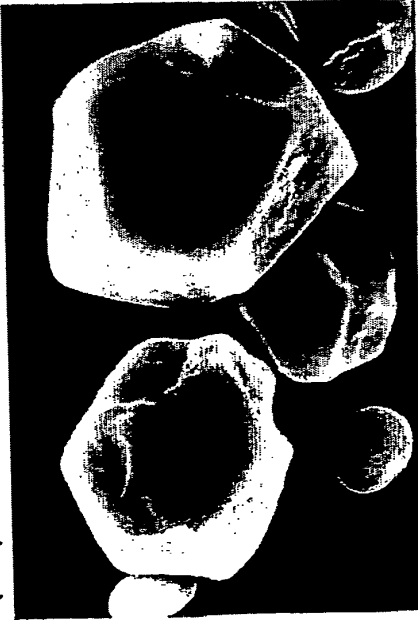
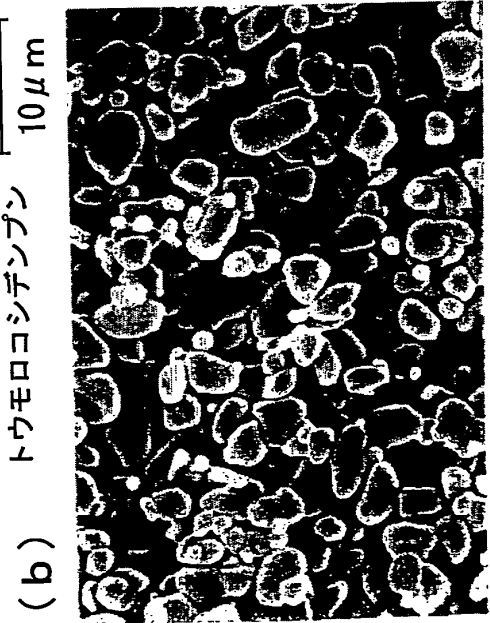


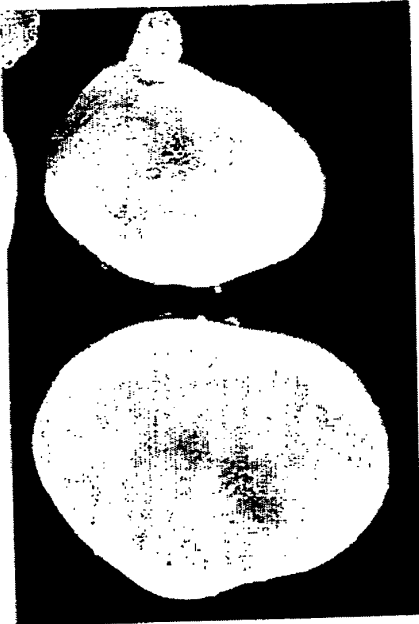
図5 (b)



トウモロコシデンプン

エテンザミド

図5 (c)

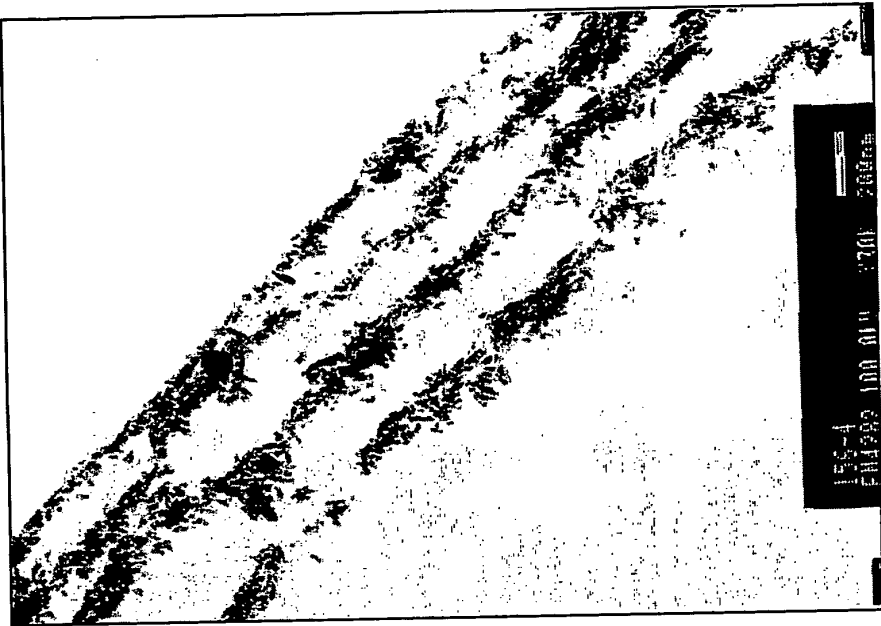


複合粒子

4 / 2 4

5 / 2 4

図 7



トウモロコシデンプン+ (エテンザミド+TiO₂)
2000倍 200nm

図 6



トウモロコシデンプン+ (エテンザミド+TiO₂)
2000倍 2μm

6 / 2 4

図 8 (c)

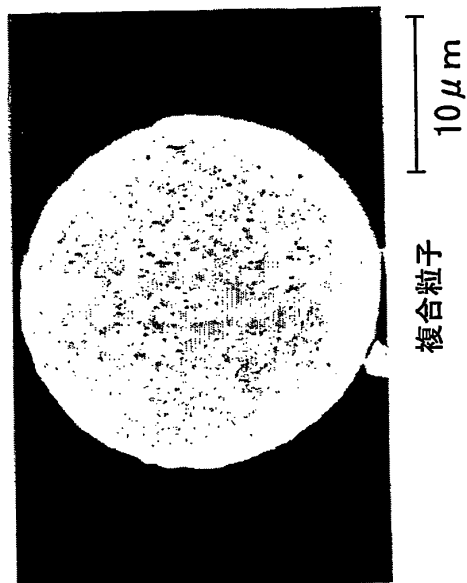


図 8 (a)

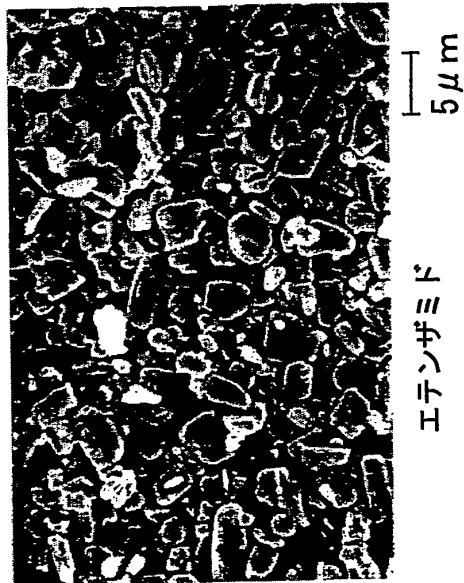
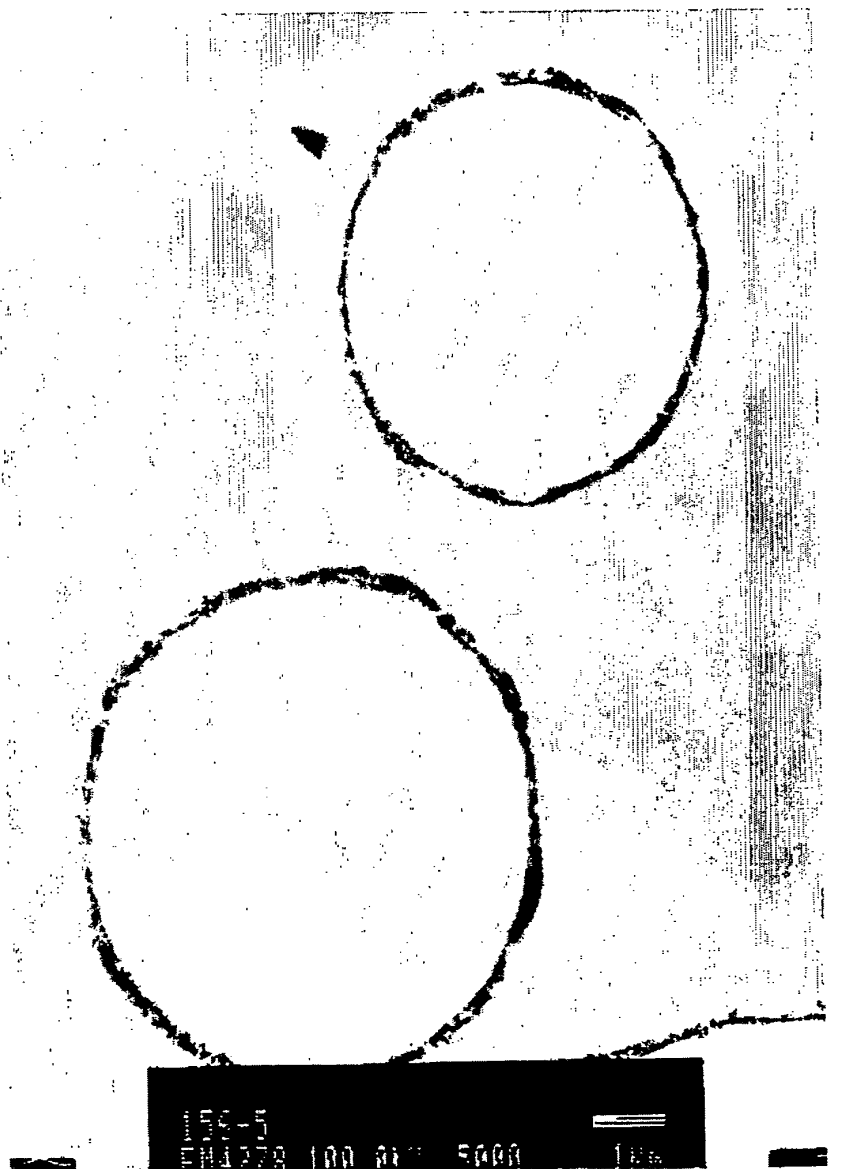


図 8 (b)

7 / 24

図 9

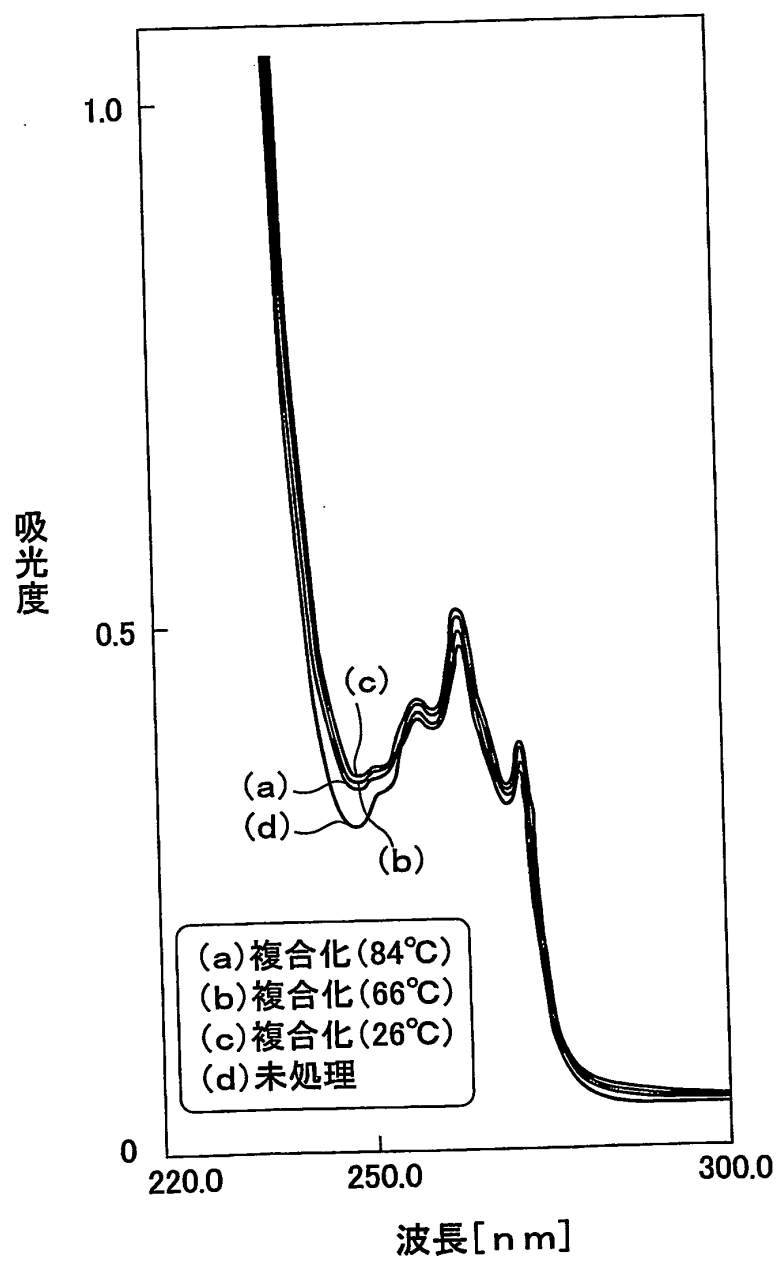


ポリメタクリル酸メチル+ (エテンザミド+TiO₂)

5000倍 1μm

8 / 24

図 10



9 / 2 4

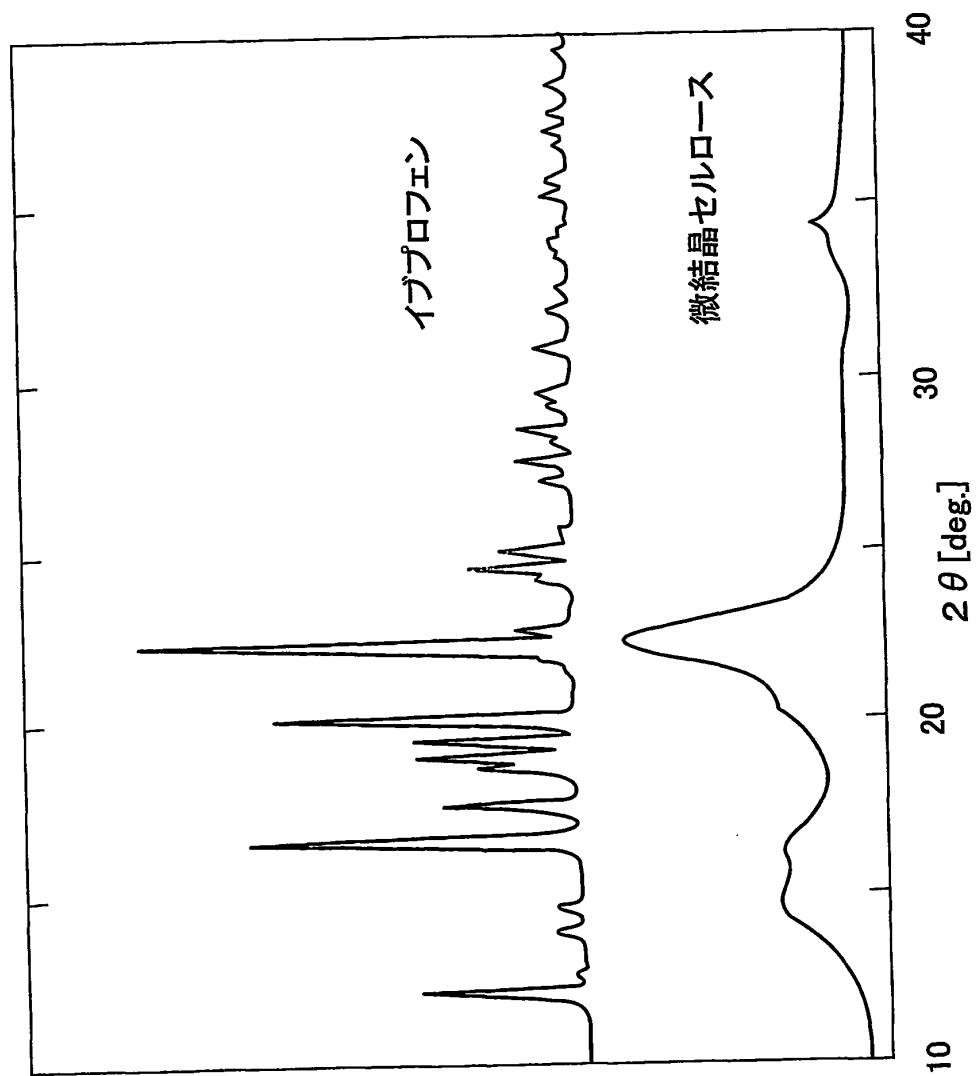
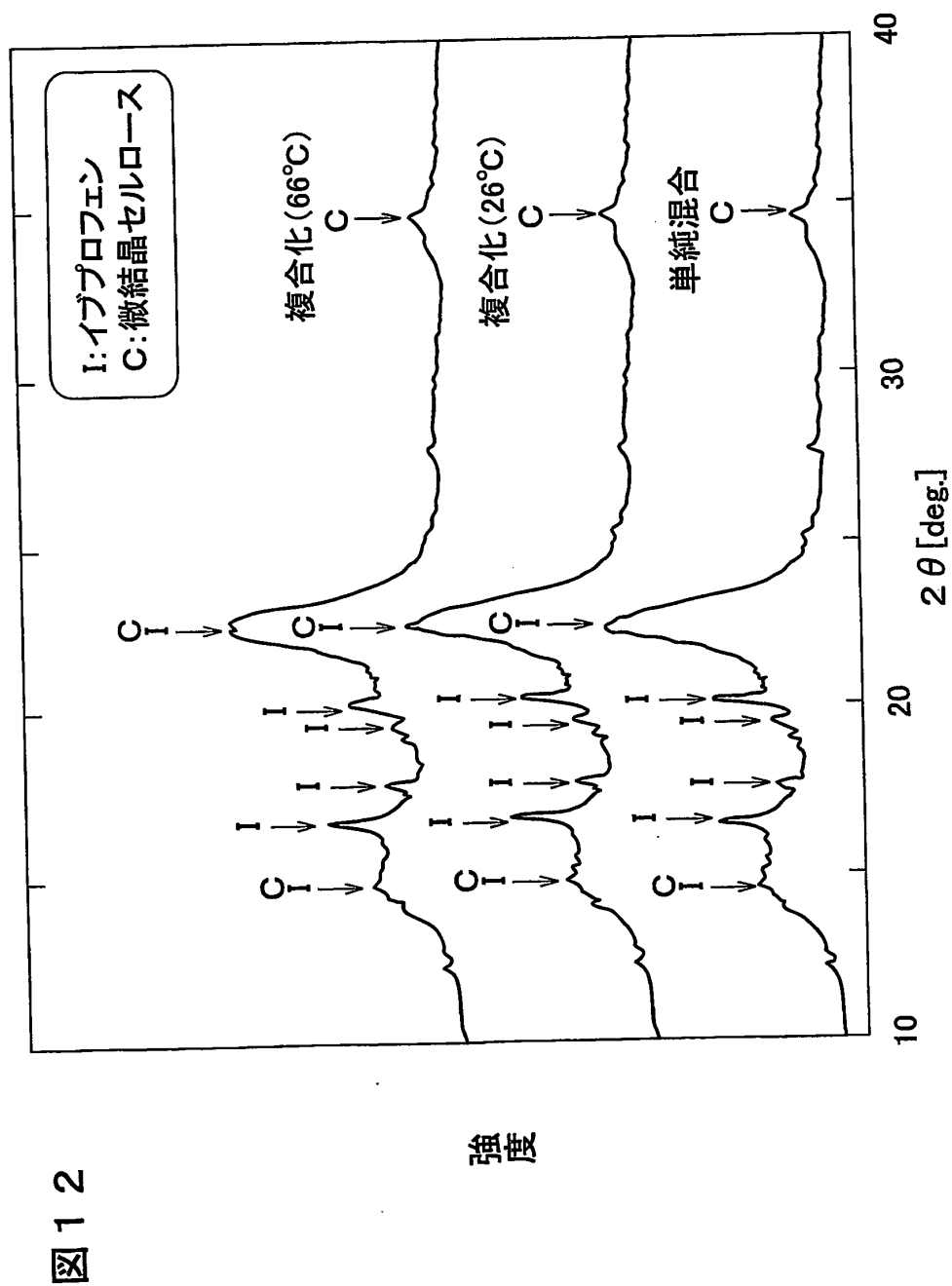


図 11

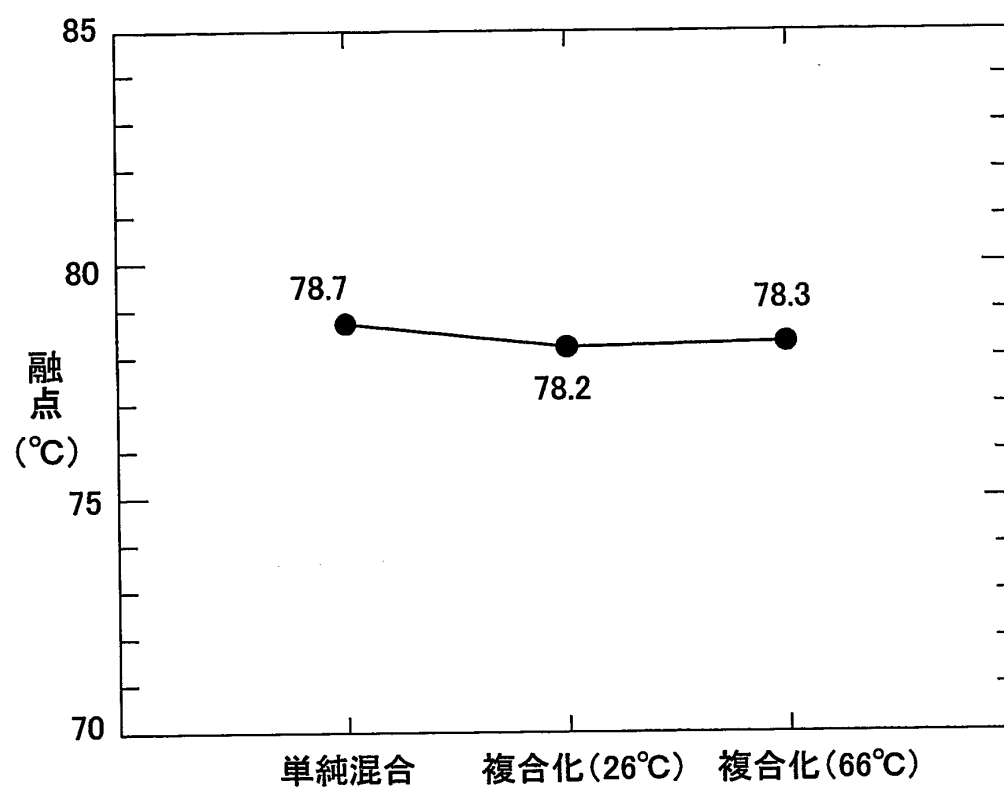
強度

10/24



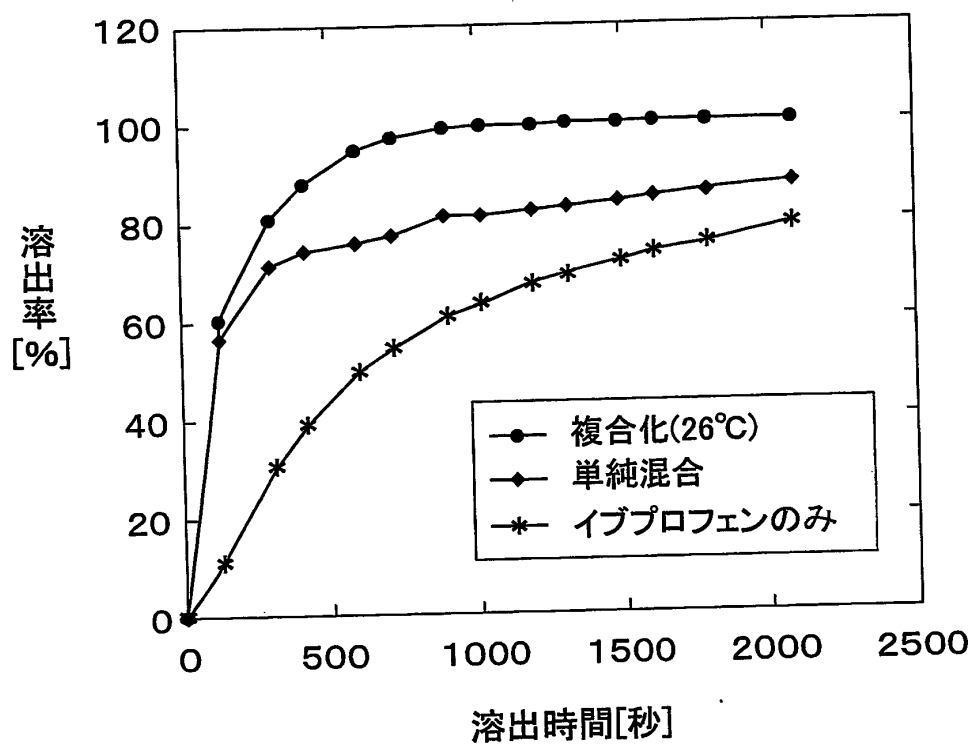
1 1 / 2 4

図 1 3



12 / 24

図 1 4



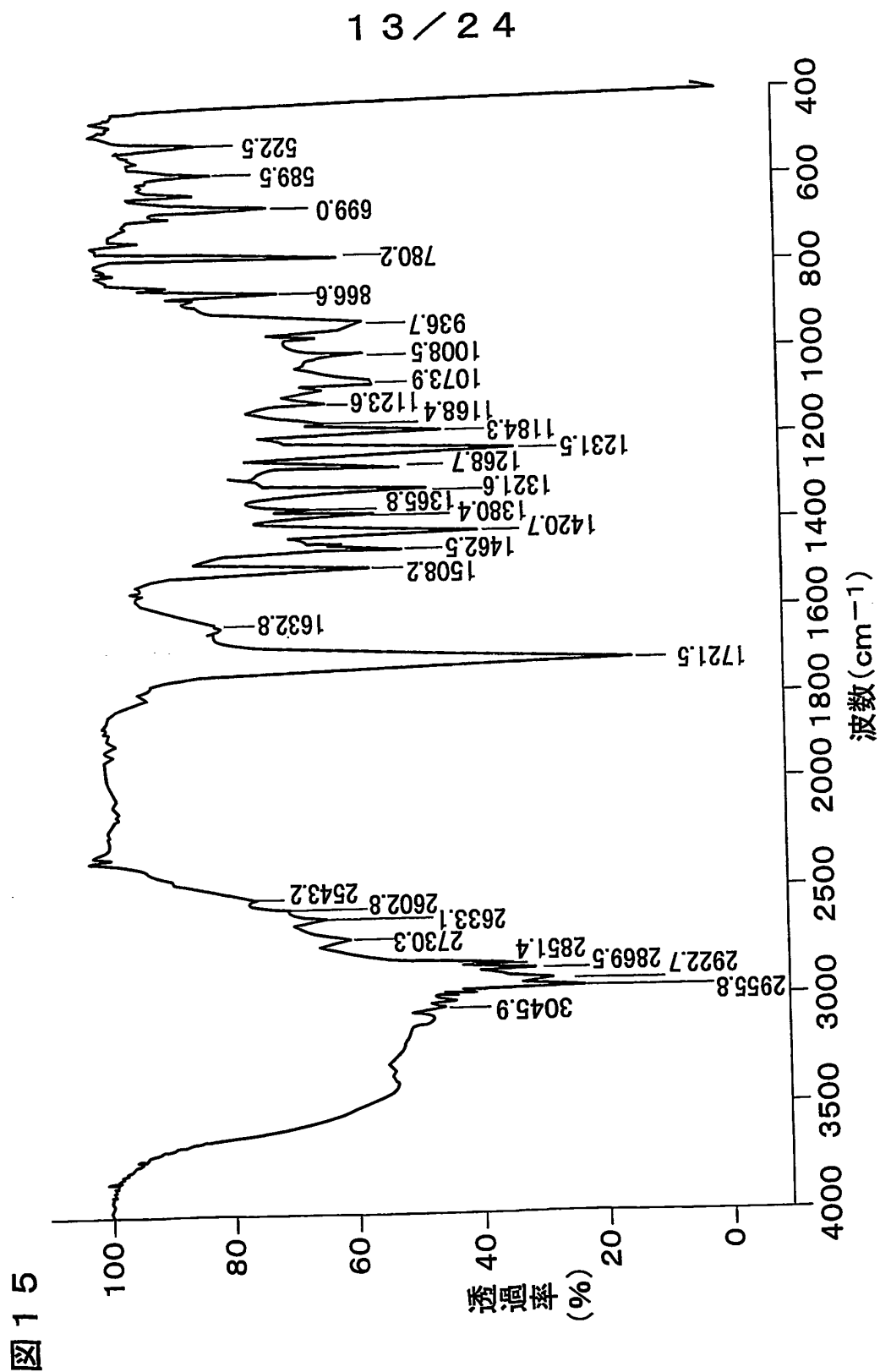
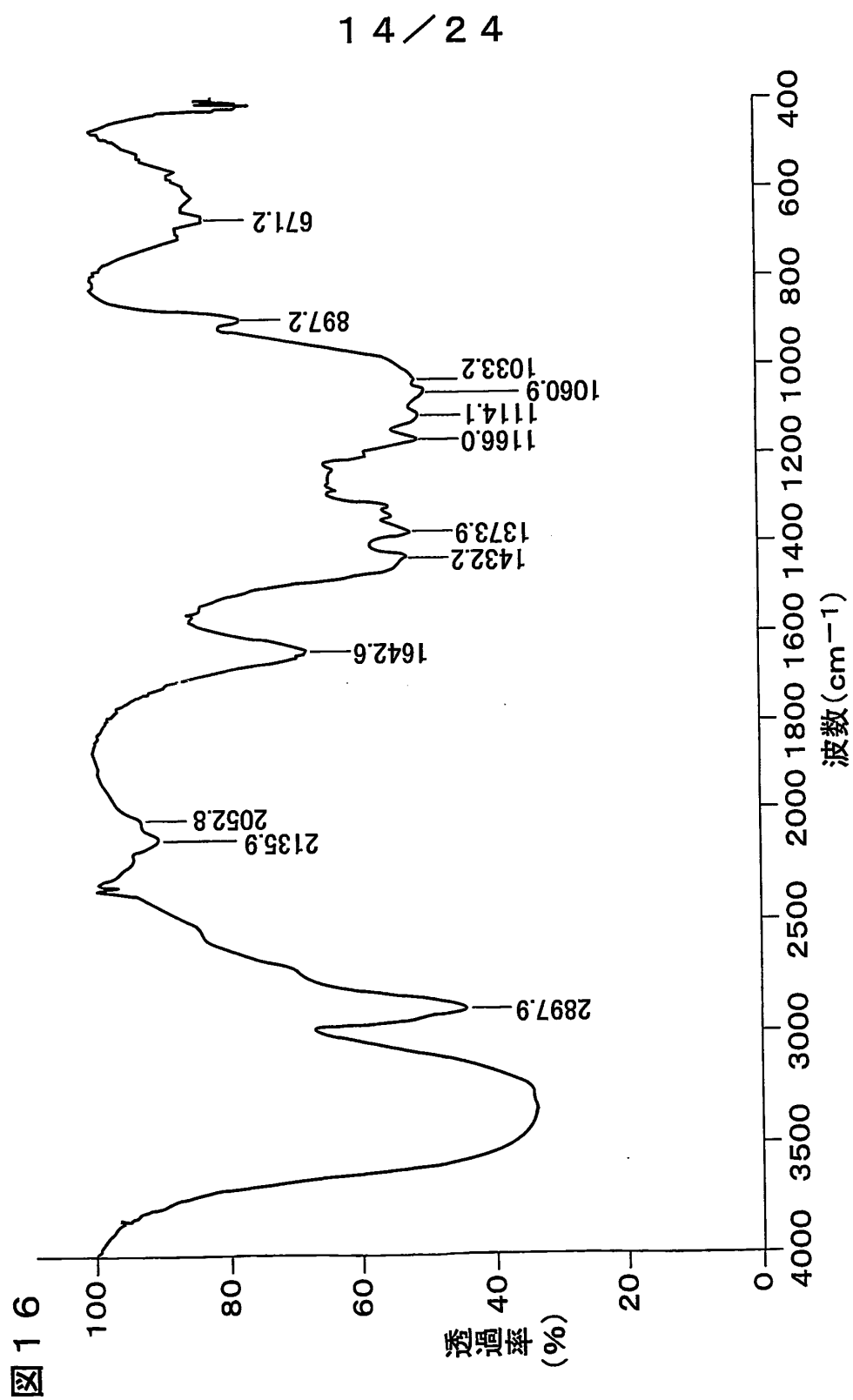
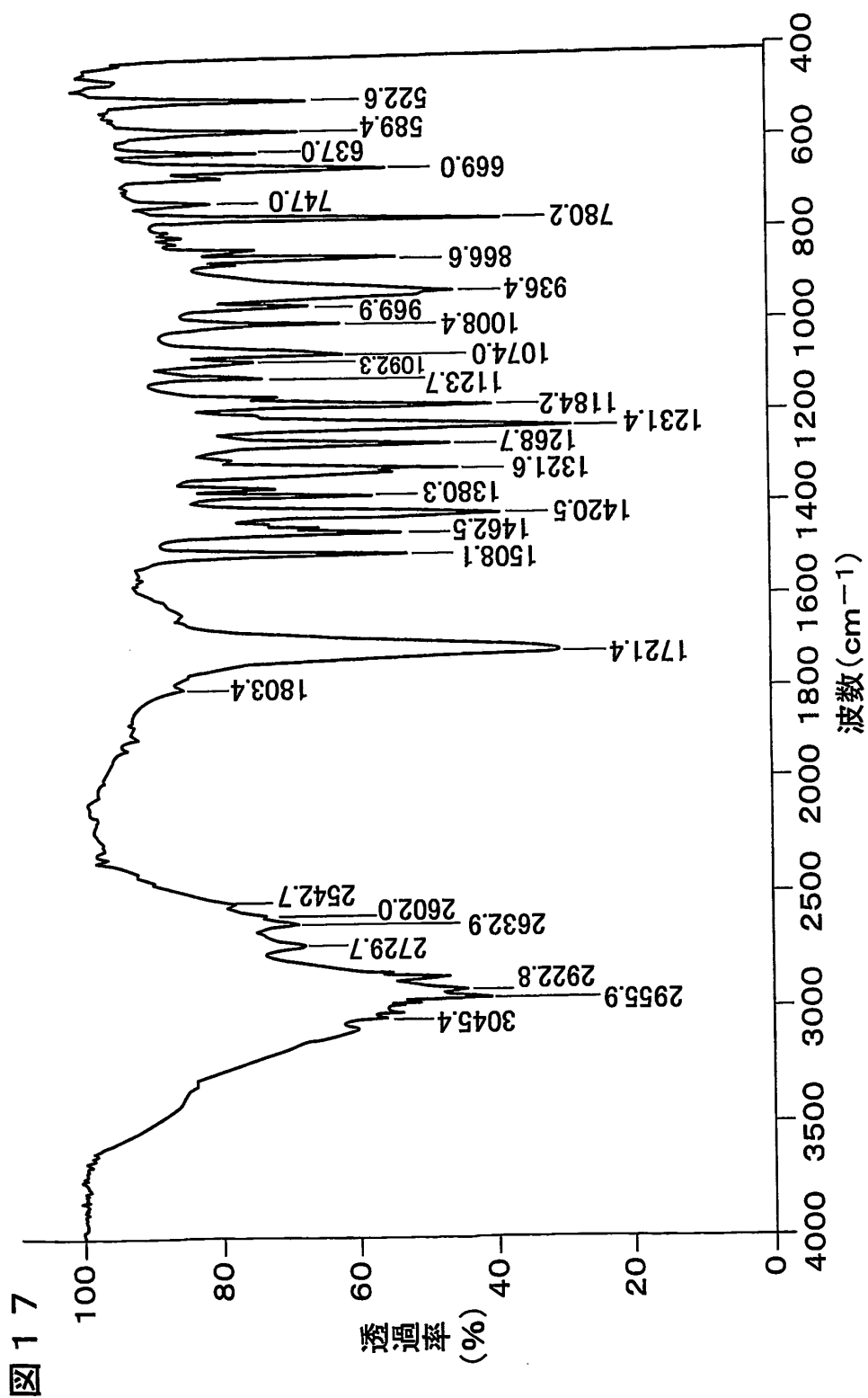


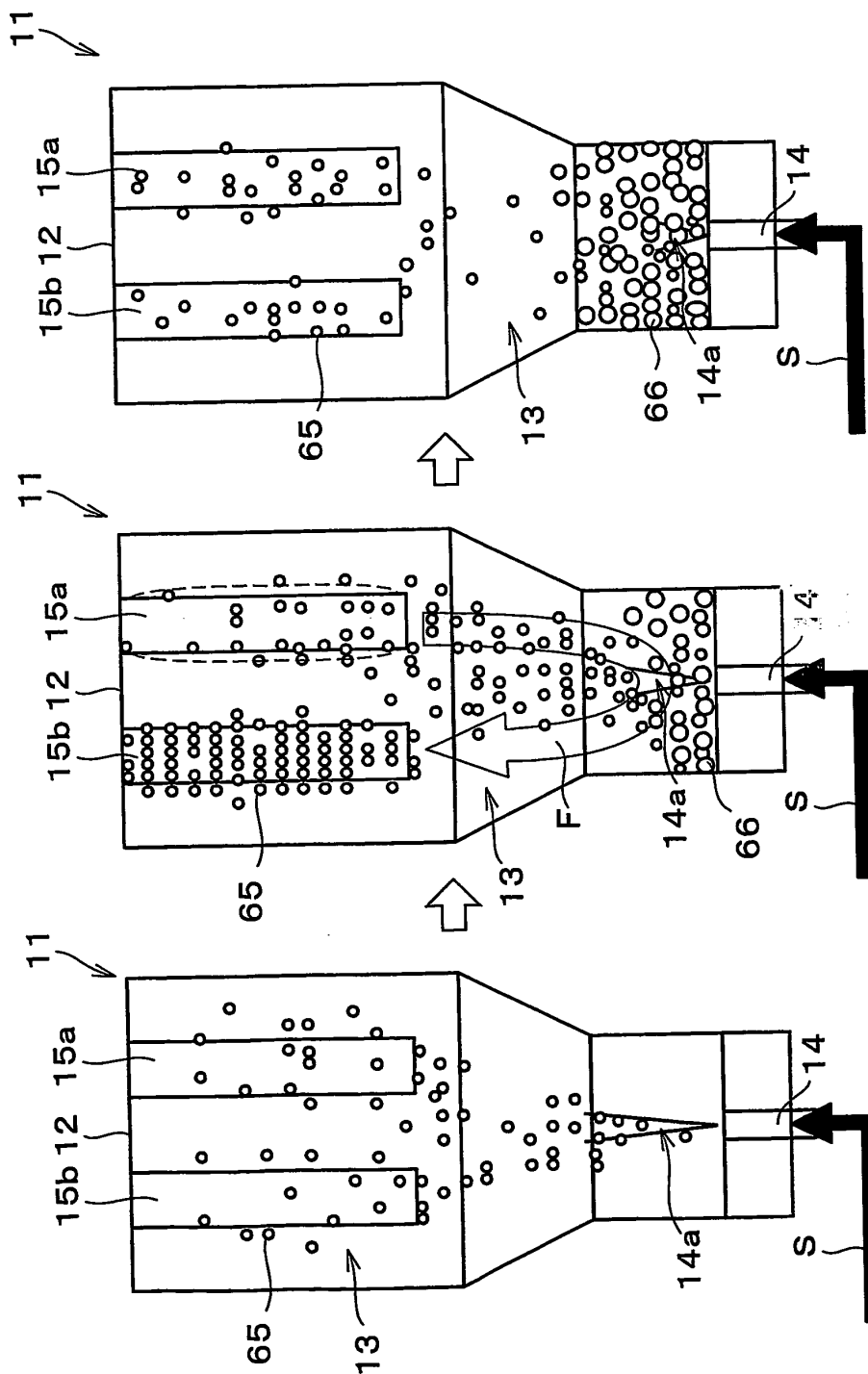
図 15

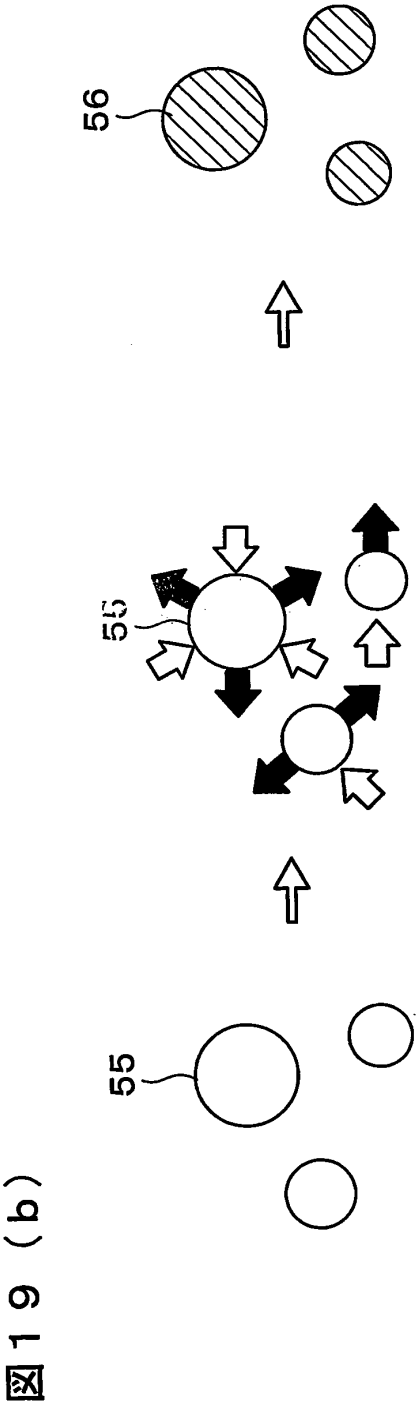
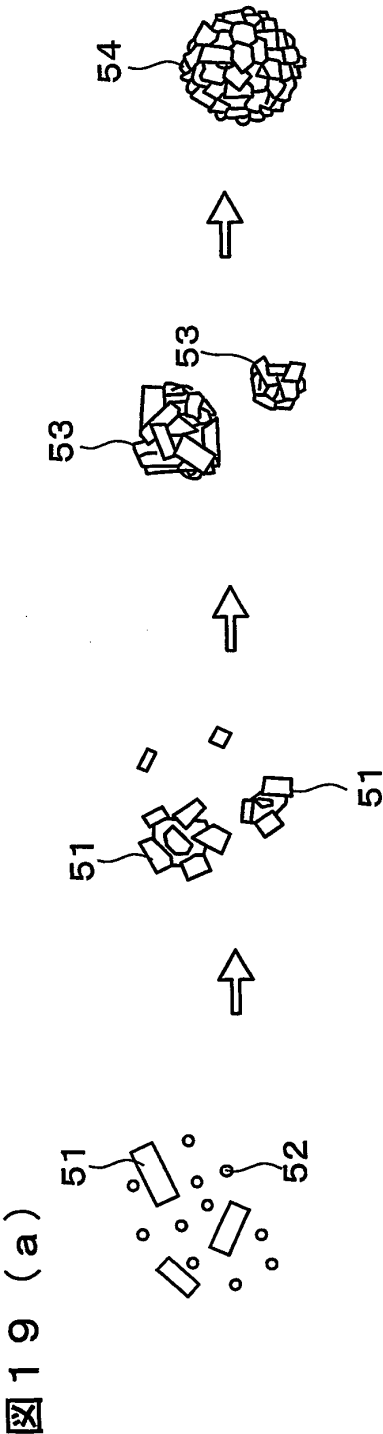




16 / 24

図 18





18 / 24

図 20

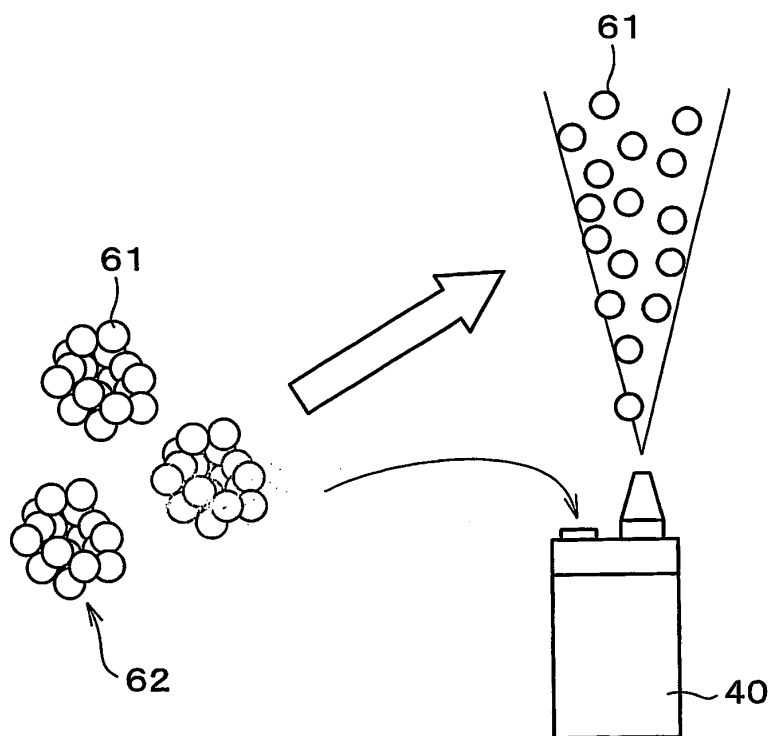
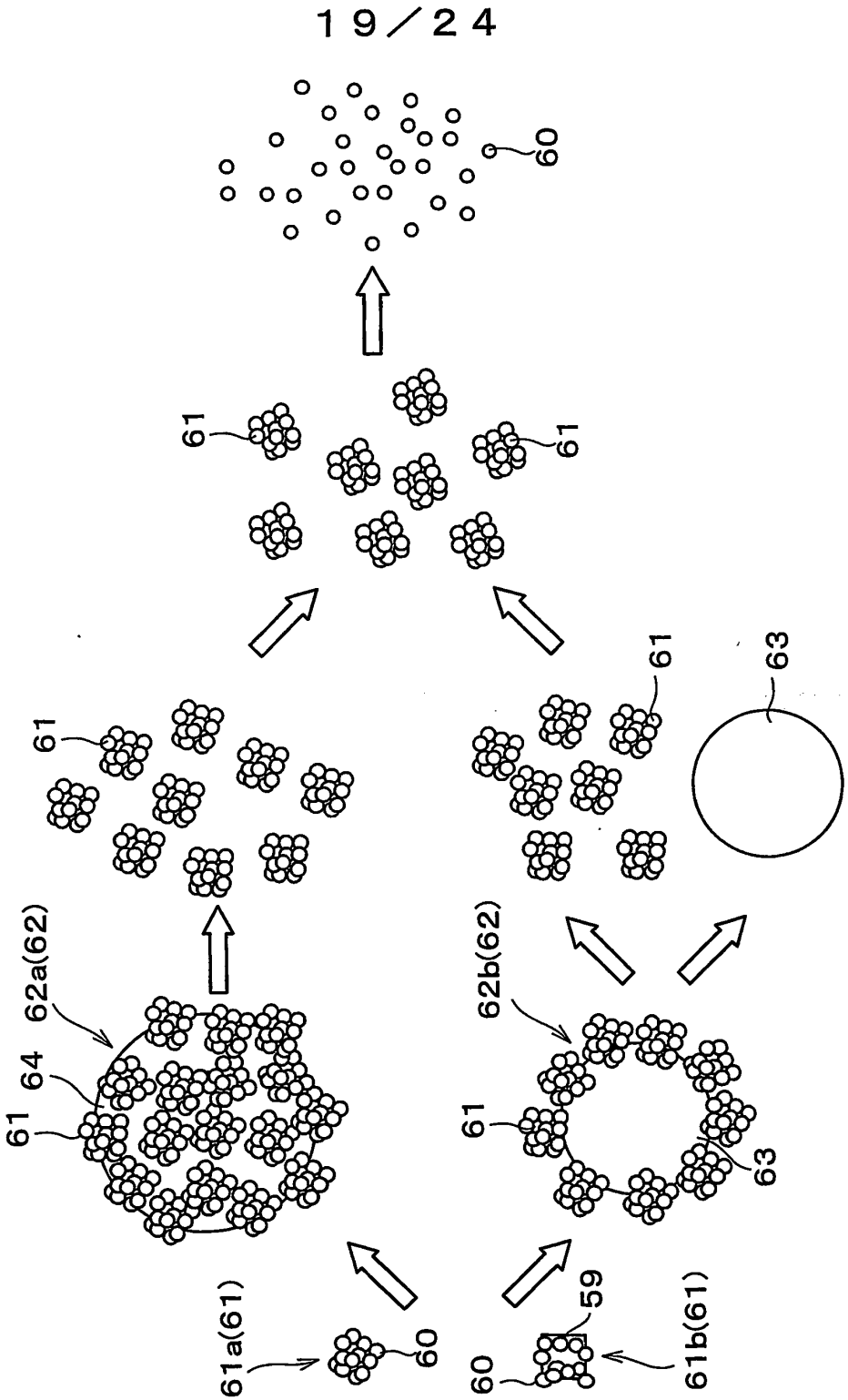


図 21



20/24

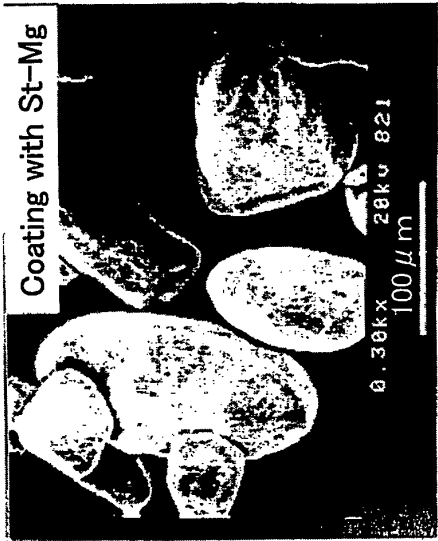


図 2 2 (b)

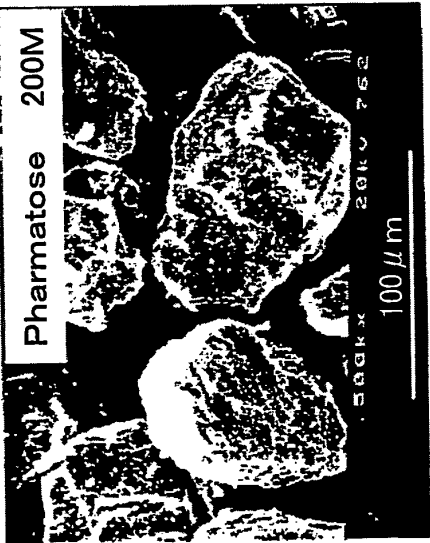


図 2 2 (a)

図 2 2 (c)

2 1 / 2 4

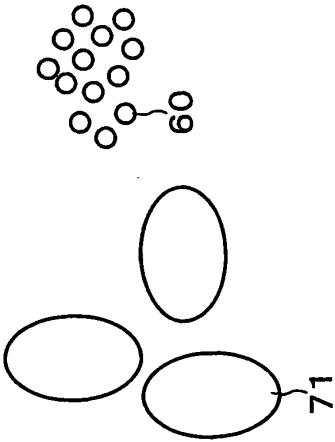
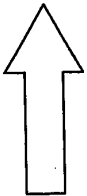
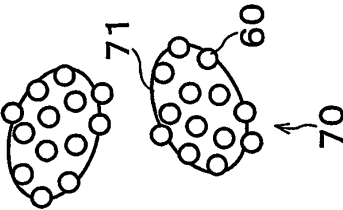
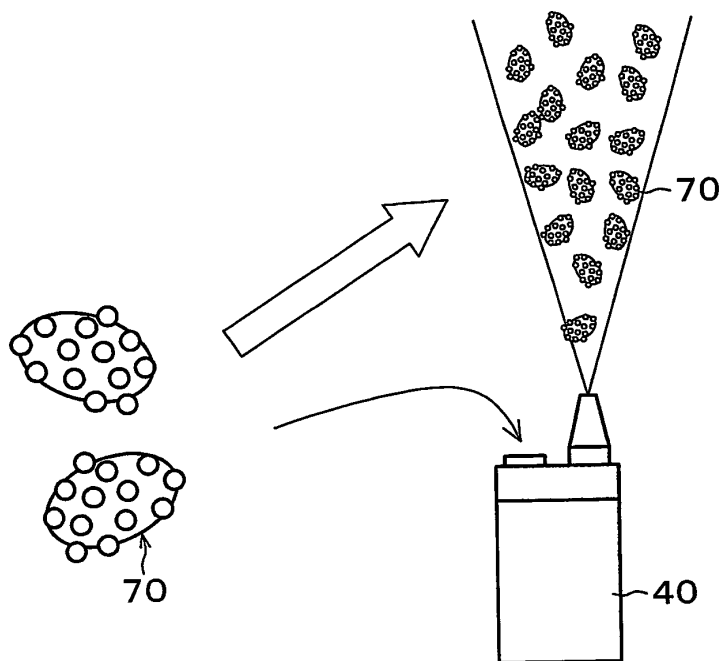


図 23

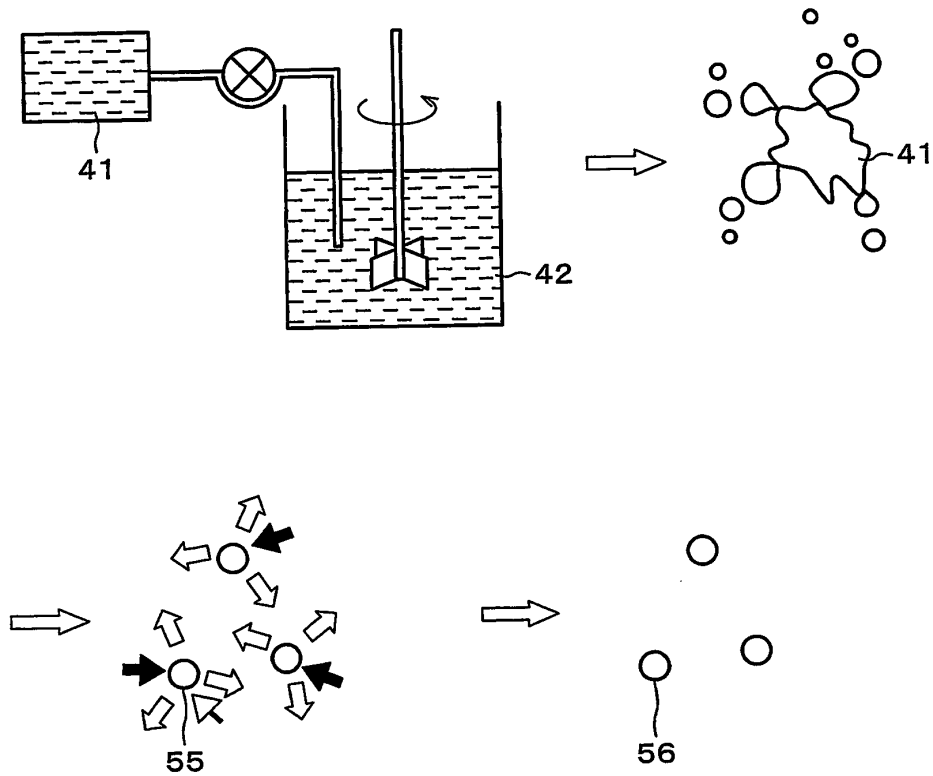
22 / 24

図 24



2 3 / 2 4

図 2 5



2 4 / 2 4

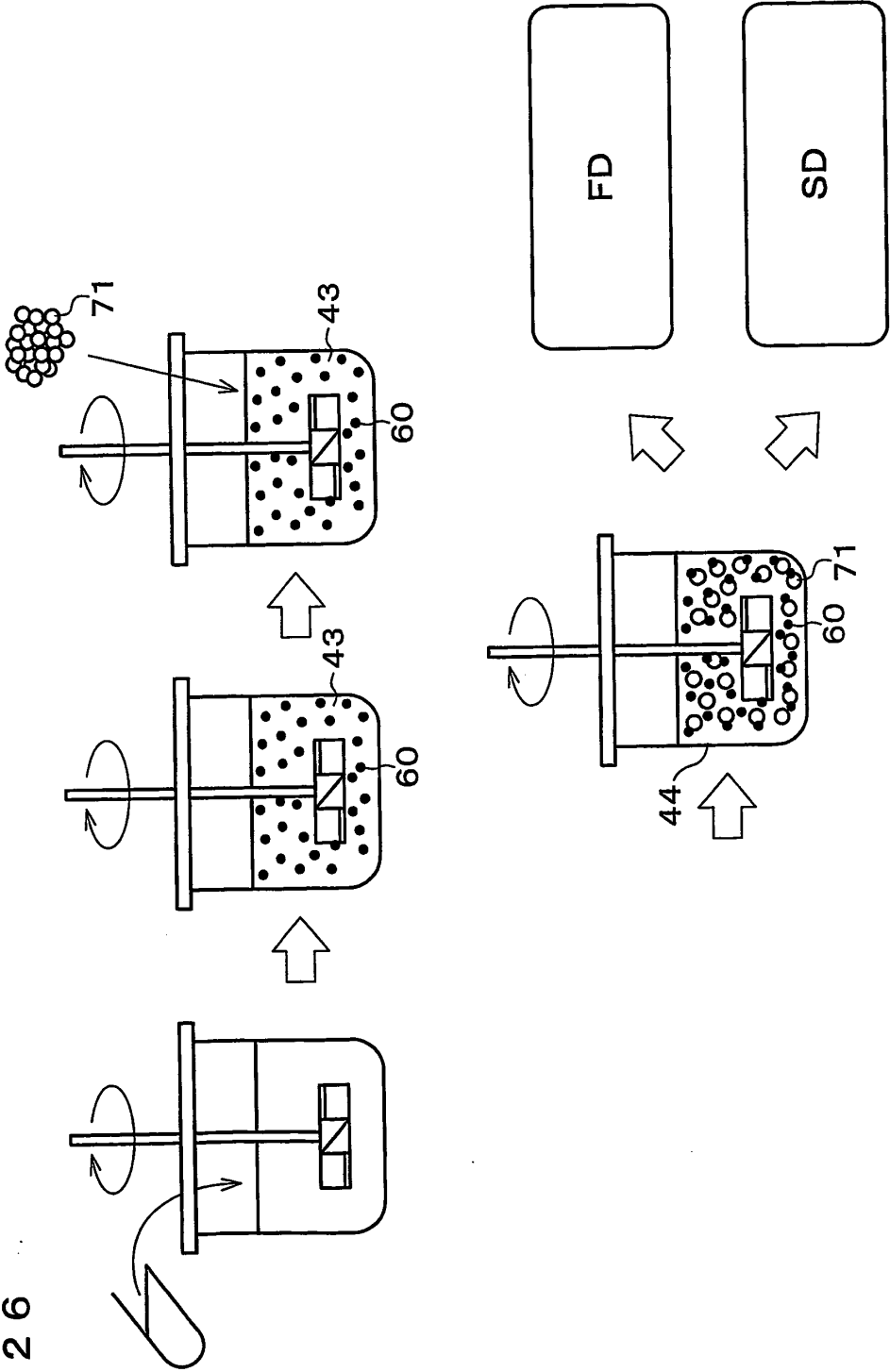


図 2 6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/09377

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K9/14, 47/38, 47/02, 47/34

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K9/14, 47/38, 47/02, 47/34

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5336271 A (Nara Machinery Co., Ltd.),	1-8
Y	09 August, 1994 (09.08.94), Particularly, Claims; column 1, lines 39 to 56; column 3, lines 42 to 56; column 4, lines 1 to 18 & EP 506219 A2 & JP 6-210152 A	9-31
Y	JP 10-218763 A (Kaneka Corp.), 18 August, 1998 (18.08.98), Particularly, Claims; Par. Nos. [0008], [0015] to [0016] (Family: none)	9-31

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not

considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing

date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is

cited to establish the publication date of another citation or other

special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other

means

"P" document published prior to the international filing date but later

than the priority date claimed

"T"

later document published after the international filing date or

priority date and not in conflict with the application but cited to

understand the principle or theory underlying the invention

document of particular relevance; the claimed invention cannot be

considered novel or cannot be considered to involve an inventive

step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be

considered to involve an inventive step when the document is

combined with one or more other such documents, such

combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
14 November, 2002 (14.11.02)

Date of mailing of the international search report
26 November, 2002 (26.11.02)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/09377

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 00/24379 A1 (TANABE SEIYAKU CO., LTD.), 04 May, 2000 (04.05.00), Particularly, Claims; page 2, lines 8 to 10; page 2, 2nd line from the bottom to page 3, line 8; page 3, lines 16 to 27; page 7, lines 7 to 19; page 8, lines 26 to page 9, line 11 & EP 1125576 A1 & JP 2000-128774 A	9-31
Y	EP 600528 A1 (STERLING WINTHROP INC.), 08 June, 1994 (08.06.94), Particularly, page 3, lines 42 to 55 & JP 6-209982 A & US 5518187 A	9-31
Y	JP 11-504930 A (Schering AG.), 11 May, 1999 (11.05.99), Particularly, Claims & WO 96/35429 A1 & EP 831840 A1 & US 5874422 A	9-31
Y	WO 95/22963 A1 (MEDINOVA MEDICAL CONSULTING GmbH.), 31 August, 1995 (31.08.95), Particularly, Claims & EP 740548 A1 & JP 9-506109 A & US 6117454 A	9-31

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP02/09377

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl⁷ A61K9/14, 47/38, 47/02, 47/34

B. 調査を行った分野
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl⁷ A61K9/14, 47/38, 47/02, 47/34

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	US 5336271 A (Nara Machinery Co., Ltd) 1994.08.09、特にClaims、第1欄第39～56行、第3欄第42～56行、第4欄第1～18行 & EP 506219 A2 & JP 6-210152 A	1-8 9-31
Y	JP 10-218763 A (鐘淵化学工業株式会社) 1998.08.18、特に【特許請求の範囲】、第【0008】段落、第【0015】～【0016】段落 (ファミリーなし)	9-31

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 14.11.02

国際調査報告の発送日 26.11.02

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)
伊藤 幸司

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

4C 9450

C (続き).. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 00/24379 A1 (TANABE SEIYAKU CO., LTD.) 2000.05.04、特に請求の範囲、第2頁第8～ 10行、第2頁下から第2行～第3頁第8行、第3頁第16～27 行、第7頁第7～19行、第8頁第26行～第9頁第11行 & EP 1125576 A1 & JP 2000-128774 A	9-31
Y	EP 600528 A1 (STERLING WINTHROP INC.) 1994.06.08、特に第3頁第42～5 5行 & JP 6-209982 A & US 5518187 A	9-31
Y	JP 11-504930 A (シェリング アクチエンゲゼル シャフト) 1999.05.11、特に【特許請求の範囲】 & WO 96/35429 A1 & EP 831840 A1 & US 5874422 A	9-31
Y	WO 95/22963 A1 (MEDINOVA MEDICAL CONSULTING GMBH) 1995.08.31、 特にClaims & EP 740548 A1 & JP 9-506109 A & US 6117454 A	9-31